

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Análisis comparativo entre la nefrectomía radical abierta y la laparoscópica en los pacientes con carcinoma renal

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Guillermo Barbas Bernardos

DIRECTOR

Felipe Bernardo Herranz Amo
Carlos Hernández Fernández

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LA NEFRECTOMÍA RADICAL ABIERTA Y LA
LAPAROSCÓPICA EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA RENAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

D. GUILLERMO BARBAS BERNARDOS

DIRECTOR

Dr. D. Felipe Herranz Amo y Dr. D. Carlos Hernández Fernández

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**Programa de Doctorado en
Investigación Médico-Quirúrgica
Departamento de Cirugía**



**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LA NEFRECTOMÍA
RADICAL ABIERTA Y LA LAPAROSCÓPICA EN LOS
PACIENTES CON CARCINOMA RENAL**

TESIS DOCTORAL

D. GUILLERMO BARBAS BERNARDOS

Madrid, 2020

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

**Programa de Doctorado en
Investigación Médico-Quirúrgica**

Departamento de Cirugía



**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE LA NEFRECTOMÍA
RADICAL ABIERTA Y LA LAPAROSCÓPICA EN LOS
PACIENTES CON CARCINOMA RENAL**

Autor

D. GUILLERMO BARBAS BERNARDOS

Directores

Dr. D. Felipe Herranz Amo y Dr. D. Carlos Hernández Fernández

Madrid, 2020

A mi familia...

*«Un sutil pensamiento erróneo
puede dar lugar a una indagación fructífera
que revela verdades de gran valor.»*

Isaac Asimov

AGRADECIMIENTOS:

A mis directores de tesis: al Doctor Felipe Herranz Amo, ejemplo incansable de trabajo bien hecho, de auténtica devoción por la Urología, constancia y fuente inagotable de inspiración científica. Has sabido transmitir pasión por el pensamiento científico a varias generaciones de urólogos y has hecho posible esta tesis trabajando, como siempre, de forma desinteresada y con la misma ilusión con la que impregnas todo lo que haces.

Al Doctor Carlos Hernández Fernández, como jefe del servicio de Urología del Hospital Gregorio Marañón, has sabido trasmitirme siempre tu experiencia y consejos a lo largo de mi formación como residente de la especialidad. Tu dedicación y templanza siempre serán un ejemplo a seguir en mi labor como urólogo.

A todo el resto del servicio de Urología del Hospital Gregorio Marañón por brindarme todas las oportunidades posibles para desarrollarme como especialista en Urología, animándome en mis fracasos y celebrando mis éxitos. Un agradecimiento especial a todos mis compañeros residentes. A los mayores, por permitirme aprender de vosotros tanto profesional como personalmente, pero también a los pequeños, de vosotros también he ido aprendiendo día a día y habéis sido un auténtico espejo en el que mirarme a lo largo de estos años.

No me olvido de mi co-R, que incluso después de haber finalizado la especialidad y haber optado cada uno por caminos distintos, sigue siendo un apoyo fundamental como el primer día. Todos habéis sido compañeros de fatigas, pero también gente con la que he compartido una de las etapas más felices de mi vida...

A Isa, por saber mostrarme siempre la cara más desenfadada de la vida, por hacerme disfrutar de todas las pequeñas cosas que ésta nos ofrece y que yo a menudo no me pararía a valorar. Por apoyarme en todo lo que hago y por acompañarme en esta aventura que es la vida, nos lleve donde nos lleve...

Y por último a mi familia, los más importantes, sin ellos no sería lo que soy actualmente como persona, ni estaría donde estoy. A mi hermana Pitu, que siendo mi hermana pequeña me ha enseñado que todo lo que te propongas se puede lograr, incluso aunque parezca que no dispones de todo el apoyo que crees que mereces. Y a mis padres, que, luchando durante todas nuestras vidas por ofrecernos la mejor educación, inculcándonos valores como el amor por la familia y trabajando por que nunca nos faltase de nada, se han convertido en las figuras a las que aspiramos a parecernos en el futuro.

A todos, gracias.

ABREVIATURAS

- **ASA:** American Society of Anesthesiologists
- **ASPL-TFE3:** Alveolar soft part sarcoma locus-transcription factor E3
- **CCR:** Carcinoma de células renales
- **CSS:** Cancer-specific survival
- **EAU:** European Association of Urology.
- **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group
- **EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer
- **GWAS:** Genome-wide association study
- **HR:** Hazard Ratio
- **IC:** Intervalo de confianza
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **IMDC:** International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium
- **ISUP:** International Society of Urologic Pathology.
- **LDH:** Lactato deshidrogenasa
- **LRN:** Laparoscopic radical nephrectomy
- **MIR:** Médico interno residente
- **miRNA:** MicroRNA
- **MiT:** Factor de transcripción asociado a la microftalmia
- **MSKCC:** Memorial Sloan Kettering Cancer Center
- **NIS:** Nationwide Inpatient Sample
- **NP:** Nefrectomía parcial
- **NR:** Nefrectomía radical
- **NRA:** Nefrectomía radical abierta
- **NRL:** Nefrectomía radical laparoscópica
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OR:** Odds Ratio
- **ORN:** Open radical nephrectomy
- **OS:** Overall survival
- **PCR:** Proteína C Reactiva
- **PDL-1:** Programmed death ligand 1
- **PET TAC:** Tomografía por emisión de positrones – tomografía axial computarizada
- **RFS:** Recurrence-free survival
- **RGPD:** Reglamento General de Protección de Datos
- **RMN:** Resonancia magnética nuclear
- **RR:** Riesgo relativo
- **SCE:** Supervivencia cáncer específica
- **SEER:** Surveillance, Epidemiology and End results
- **SG:** Supervivencia global
- **SLR:** Supervivencia libre de recidiva
- **SNP:** Single nucleotide polymorphism
- **SSIGN:** Stage, size, grade and necrosis
- **TA:** Tasa ajustada
- **TAC:** Tomografía axial computarizada
- **TKI:** Inhibidor de la tirosin kinasa.

- **TNM:** Tumour Node Metastasis
- **UH:** Unidades Houndsfield
- **UICC:** Union for International Cancer Control
- **UISS:** UCLA Integrated Staging System
- **VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor
- **WHO:** World Health Organisation
- **WMD:** Weighted mean difference

INDICE:

• RESUMEN	1
• ABSTRACT	5
1. INTRODUCCIÓN:	9
1.1. Epidemiología	
1.1.1. Incidencia y mortalidad	10
1.1.2. Situación actual en España	14
1.2. Etiología y factores de riesgo	15
1.3. Clasificación y anatomía patológica de los tumores renales	17
1.3.1. Carcinoma de células claras	21
1.3.2. Carcinoma papilar renal	22
1.3.3. Carcinoma renal cromóforo	23
1.4. Presentación clínica del CCR	24
1.5. Diagnóstico clínico, radiológico y estadificación del CCR	25
1.5.1. Historia clínica	26
1.5.2. Exploración física	27
1.5.3. Hallazgos de laboratorio	27
1.5.4. Pruebas de imagen	28
1.5.4.1. Ecografía con contraste	29
1.5.4.2. TAC abdominal con contraste	34
1.5.4.3. Resonancia magnética multiparamétrica	38
1.5.4.4. Biopsia renal percutánea	42
1.5.4.5. Otras técnicas	45
1.5.5. Estadificación del CCR	47
1.6. Factores pronósticos de supervivencia	50

1.6.1. Factores pronósticos de supervivencia anatómicos	51
1.6.2. Factores pronósticos de supervivencia histológicos	52
1.6.3. Factores pronósticos de supervivencia clínicos	55
1.6.4. Factores pronósticos de supervivencia moleculares	57
1.6.5. Modelos pronósticos	59
1.6.5.1. Modelos de recurrencia/supervivencia en pacientes no metastásicos tras nefrectomía con intención curativa	59
1.6.5.2. Modelos de recurrencia/supervivencia en pacientes metastásicos sometidos a terapias sistémicas	62
1.7. Tratamiento quirúrgico del cáncer renal	64
1.7.1. Nefrectomía radical	64
1.7.2. Nefrectomía parcial frente a nefrectomía radical	70
1.7.2.1. Resultados oncológicos de la nefrectomía parcial frente a la nefrectomía radical.	72
1.7.2.2. Morbilidad y complicaciones intra y perioperatorias de la nefrectomía parcial frente a la nefrectomía radical.	73
1.7.3. Nefrectomía abierta frente a nefrectomía laparoscópica.	75
1.7.3.1. Resultados oncológicos de la nefrectomía radical abierta frente a la nefrectomía radical laparoscópica.	75
1.7.3.2. Resultados de morbilidad y complicaciones perioperatorias de la nefrectomía radical abierta frente a la nefrectomía radical laparoscópica.	77
1.7.4. Resultados según el acceso laparoscópico a la nefrectomía radical.	80
1.8. Tratamiento adyuvante a la nefrectomía	81

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:	85
2.1. Hipótesis.	86
2.2. Objetivos.	
2.2.1. Objetivo principal	86
3. MATERIAL Y MÉTODOS:	89
3.1. Población y periodo del estudio.	90
3.2. Tipo de estudio.	90
3.3. Obtención de los datos.	91
3.4. Descripción de las variables estudiadas:	91
3.4.1. Variables demográficas.	91
3.4.2. Manifestaciones clínicas.	93
3.4.3. Pruebas diagnósticas realizadas.	94
3.4.4. Características del tumor.	94
3.4.5. Tratamiento quirúrgico realizado.	94
3.4.6. Complicaciones postquirúrgicas.	95
3.4.7. Variables anatomopatológicas.	95
3.4.8. Seguimiento y evolución.	96
3.5. Confidencialidad de los datos.	97
3.6. Análisis estadístico.	97
4. RESULTADOS:	99
4.1. Análisis de la serie.	
4.1.1. Variables demográficas	100
4.1.1.1. Distribución por edad	100
4.1.1.2. Distribución por sexo	100
4.1.1.3. Datos antropométricos	101

4.1.1.4. Patologías asociadas en el momento del diagnóstico	101
4.1.2. Manifestaciones clínicas	103
4.1.3. Pruebas diagnósticas realizadas y características del tumor	105
4.1.3.1. Pruebas diagnósticas realizadas	105
4.1.3.2. Características del tumor por TAC	105
4.1.4. Estadificación clínica	107
4.1.5. Tratamiento quirúrgico realizado	108
4.1.6. Evolución de la técnica quirúrgica	109
4.1.7. Complicaciones post-quirúrgicas	110
4.1.8. Variables patológicas	111
4.1.9. Comparación entre la estadificación clínica y patológica	114
4.1.10. Seguimiento, tratamiento de la recidiva y evolución	115
4.2. Homogeneidad de ambas series (búsqueda de sesgos)	118
4.3. Análisis de la duración de la cirugía según la vía de abordaje a la nefrectomía.	120
4.4. Análisis de las complicaciones según la vía de abordaje a la nefrectomía.	128
4.4.1. Factores de riesgo de complicaciones	130
4.5. Análisis de la estancia hospitalaria según la vía de abordaje a la nefrectomía.	134
4.6. Análisis de la supervivencia según la vía de abordaje a la nefrectomía.	139
4.6.1. Supervivencia de la serie	140
4.6.2. Comparación de la supervivencia global entre ambos grupos de abordaje quirúrgico	142

4.6.3. Comparación de la supervivencia cáncer específica entre ambos grupos de abordaje quirúrgico	145
4.6.4. Comparación de la supervivencia libre de recidiva entre ambos grupos de abordaje quirúrgico	148
4.6.5. Comparación de la supervivencia global, libre de recidiva y cáncer específica en función del abordaje quirúrgico	150
5. DISCUSIÓN	151
5.1. Variables clínicas y patológicas de la serie	153
5.1.1. Variables clínicas	153
5.1.2. Variables tumorales	157
5.2. Homogeneidad de la serie	163
5.3. Seguimiento de la serie	164
5.4. Análisis comparativo del tiempo quirúrgico	166
5.4.1. Factores de riesgo de mayor tiempo quirúrgico	170
5.5. Análisis comparativo de las complicaciones perioperatorias	171
5.6. Estudio comparativo sobre estancia hospitalaria	179
5.7. Análisis comparativo de supervivencia global	180
5.8. Análisis de la supervivencia cáncer específica y factores de riesgo precirugía.	185
5.9. Análisis de la supervivencia libre de recidiva y factores de riesgo precirugía.	186
6. CONCLUSIONES.	193
7. BIBLIOGRAFÍA.	195

INDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Tipos histológicos de tumores renales OMS/2016	19
Tabla 2. Grados de Fuhrman.....	20
Tabla 3. Clasificación de Bosniak para quistes renales complejos.	37
Tabla 4. Modelos predictivos de recurrencia/supervivencia en pacientes no metastásicos tras nefrectomía.	61
Tabla 5. Estudios sobre seguridad oncológica comparando NRA y NRL.....	77
Tabla 6. Trabajos comparación NRA y NRL en términos de complicaciones. .	78
Tabla 7. Ensayos clínicos y metaanálisis en adyuvancia de cáncer renal.	82
Tabla 8. Distribución por grupos de edades.	100
Tabla 9. Distribución por sexo.	100
Tabla 10. Distribución por grupos de peso.	101
Tabla 11. Distribución por patología previa.	102
Tabla 12. Distribución por sistema afectado por patología previa.	102
Tabla 13. Índice de comorbilidad de Charlson agrupado.	103
Tabla 14. Clasificación según la American Society of Anesthesiologist.....	104
Tabla 15. Clasificación según tamaño tumoral medido por TAC.....	105
Tabla 16. Lateralidad de la neoformación.....	106
Tabla 17. Localización de la neoformación.....	107
Tabla 18. Estadificación clínica según TNM – 2010	107
Tabla 19. Estadificación clínica.....	108

Tabla 20. Estadificación clínica.....	108
Tabla 21. Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo.	110
Tabla 22. Variedades histológicas de las neoplasias extirpadas.....	112
Tabla 23. Grados de Furhman.....	112
Tabla 24. Clasificación según tamaño tumoral según informe patológico.....	113
Tabla 25. Estadificación patológica según TNM – 2010.....	114
Tabla 26. Comparación entre estadificación clínica y patológica (cT – pT)....	114
Tabla 27. Comparación entre estadificación clínica y patológica (cT – pT)....	114
Tabla 28. Comparación seguimiento entre ambos tipos de abordaje.....	115
Tabla 29. Porcentaje de metástasis por órgano afectado.	116
Tabla 30. Supervivencia libre de recidiva según el abordaje quirúrgico.....	116
Tabla 31. Tratamiento administrado en los pacientes con recidiva.	116
Tabla 32. Situación de los pacientes al final del seguimiento.....	117
Tabla 33. Situación de los pacientes al final de seguimiento según el abordaje.	117
Tabla 34. Supervivencia después de la recidiva según el tratamiento administrado.....	118
Tabla 35. Búsqueda de sesgos ente las vías de acceso a la nefrectomía.	120
Tabla 36. Duración de la nefrectomía según la vía de abordaje.	121
Tabla 37. Duración de la nefrectomía laparoscópica por quinquenios.	121
Tabla 38. Duración de la nefrectomía abierta por quinquenios.	122

Tabla 39. Comparación del tiempo de ambas vías de acceso en el quinquenio 2005-2009.	123
Tabla 40. Situación de los pacientes al final de seguimiento.	124
Tabla 41. Análisis univariante de las variables que pueden influir en el tiempo quirúrgico.	125
Tabla 42. Resultados del análisis multivariante (regresión lineal múltiple).....	126
Tabla 43. Resultados del análisis multivariante (regresión lineal múltiple) en los pacientes del quinquenio 2005-2009.	127
Tabla 44. Complicaciones según la vía de acceso a la nefrectomía.	128
Tabla 45. Complicaciones según la vía de acceso a la nefrectomía.	129
Tabla 46. Necesidad de transfusión hemática según la vía de acceso a la nefrectomía.	129
Tabla 47. Factores de riesgo de complicaciones. Análisis univariante.....	131
Tabla 48. Factores de riesgo de complicaciones. Análisis multivariante.....	132
Tabla 49. Complicaciones en la vía de acceso laparoscópica según quinquenios.....	132
Tabla 50. Cambios en el tamaño tumoral en los pacientes intervenidos por laparoscópica según quinquenios.....	133
Tabla 51. Comparación de la estancia media entre ambas vías de abordaje.	134
Tabla 52. Comparación de la estancia media por quinquenio con acceso abierto.	135

Tabla 53. Comparación de la estancia media por quinquenio con acceso laparoscópico.	135
Tabla 54. Comparación de la estancia media entre ambas vías de abordaje en los dos últimos quinquenios.	136
Tabla 55. Análisis univariante de las variables que pueden influir en el tiempo quirúrgico.	138
Tabla 56. Análisis multivariante (regresión lineal múltiple) estancia hospitalaria.	139
Tabla 57. Supervivencia de la serie.	142
Tabla 58. Supervivencia Global. Análisis univariante.	144
Tabla 59. Supervivencia Cáncer Específica. Análisis univariante.	147
Tabla 60. Supervivencia Cáncer Específica. Análisis univariante.	150
Tabla 61. Supervivencia de la serie.	150
Tabla 62. Comparación estadio tumoral cT-pT.	160
Tabla 63. Tiempo de seguimiento estudios nefrectomía radical.	166
Tabla 64. Estudios sobre complicaciones en nefrectomía radical.	177
Tabla 65. Estudios sobre supervivencia global.	181
Tabla 66. Estudios sobre supervivencia cáncer específica.	185
Tabla 67. Estudios sobre supervivencia libre de recidiva.	188

INDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Estimación de nuevos casos y muertes por cáncer en Estados Unidos para 2020.....	11
Figura 2. Incidencia en Europa del carcinoma renal en 2018.	12
Figura 3. Tasa de mortalidad estandarizada por edad a nivel mundial en el año 2018.	13
Figura 4. Grados de Fuhrman visualizados en microscopía óptica con hematoxilina-eosina a 400X. Superior izquierda: grado 1; superior derecha: grado 2; inferior izquierda: grado 3; inferior derecha; grado 4.	21
Figura 5. Carcinoma renal de células claras, tinción hematoxilina-eosina 10x.	22
Figura 6. Carcinoma renal papilar, tinción hematoxilina-eosina 20x	23
Figura 7. Carcinoma renal cromóforo, tinción hematoxilina-eosina 10x.....	24
Figura 8. Tumor renal derecho visualizado en ecografía simple.....	30
Figura 9. Ecografía con contraste de tumor renal	31
Figura 10. Tumor renal derecho visualizado en TAC con contraste.	35
Figura 11. Reconstrucción 3D de angioTAC renal.	36
Figura 12. Tumor renal derecho sólido en resonancia magnética. Izquierda: secuencia T1; derecha: secuencia T2.	39
Figura 13. Tumor renal quístico izq. visualizado en resonancia magnética (T1)	40

Figura 14. Tumor renal quístico izq. visualizado en resonancia magnética (T2).	41
Figura 15. Cilindro de biopsia renal en microscopía óptica, tinción hematoxilina-eosina 10x.	44
Figura 16. Arteriografía renal.	46
Figura 17. Cavografía para colocación de filtro de vena cava.	47
Figura 18. Principales estudios sobre factores pronósticos moleculares en cáncer renal.	58
Figura 19. Modelo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center MSKCC	63
Figura 20. Modelo pronóstico del International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium (IMDC)	63
Figura 21. Nefrectomía radical derecha abierta.	67
Figura 22. Linfadenectomía vía abierta tras nefrectomía radical.	69
Figura 23. Evolución en el tiempo del tipo de diagnóstico: incidental frente a asintomático.	104
Figura 24. Evolución en el tiempo del tamaño tumoral en porcentajes.	106
Figura 25. Evolución en el tiempo de la vía de abordaje en la nefrectomía...	109
Figura 26. Evolución por quinquenios de las complicaciones.	110
Figura 27. Evolución por quinquenios de las necesidades de transfusión....	111
Figura 28. Duración (mediana) de la nefrectomía según el tipo de abordaje y los quinquenios.	122
Figura 29. Estratificación por años del tiempo quirúrgico.	123

Figura 30. Estancia hospitalaria (mediana) de la nefrectomía según el tipo de abordaje y los quinquenios.	136
Figura 31. Supervivencia global de la serie.....	140
Figura 32. Supervivencia Libre de Recidiva de la serie.	141
Figura 33. Supervivencia cáncer específica de la serie.	141
Figura 34. Comparación de la supervivencia global entre ambos grupos de abordaje quirúrgico.	143
Figura 35. Comparación de la supervivencia cáncer específica entre ambos grupos de abordaje quirúrgico.	145
Figura 36. Comparación de la supervivencia libre de recidiva entre ambos grupos de abordaje quirúrgico.	148

ACTIVIDAD CIENTIFICA RELACIONADA CON LA TESIS DOCTORAL

– Artículos publicados:

- EFFECT OF SURGICAL APPROACH ON RADICAL NEPHRECTOMY OUTCOMES: COMPARATIVE STUDY BETWEEN OPEN AND LAPAROSCOPIC NEPHRECTOMY. Barbas-Bernardos G,

Herranz Amo F, Caño Velasco J, Gonzalo Balbás A, Subirá Ríos D, Moralejo Gárate M, Mayor de Castro J, Escribano Patiño G, Rodríguez Fernández E, Aragón Chamizo J, Hernández Fernández C. Arch Esp Urol. 2020 Apr;73(3):172-182.

- INFLUENCE OF VENOUS TUMOUR EXTENSION ON LOCAL AND REMOTE RECURRENCE OF STAGE pT3a pN0 cM0 KIDNEY TUMOURS.

Barbas Bernardos G, Herranz Amo F, Caño Velasco J, Cancho Gil MJ, Mayor de Castro J, Aragón Chamizo J, Polanco Pujol L, Hernández Fernández C. Actas Urol Esp. 2019 Mar;43(2):77-83.

- Comunicaciones a congresos:

- IMPLICACIONES DE LA VIA DE ACCESO A LA NEFRECTOMÍA RADICAL EN LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS. 1er autor. LXXXI

Congreso Nacional de Urología, Toledo, 15-18 de junio de 2016.

- DIFERENCIAS EN EL CONSUMO DE RECURSOS HOSPITALARIOS ENTRE LA NEFRECTOMÍA RADICAL ABIERTA (NRA) Y LA NEFRECTOMÍA RADICAL LAPAROSCÓPICA (NRL): 1er autor. LXXXII Congreso Nacional de

Urología, Sevilla, 7-10 de junio de 2017.

- INFLUENCIA DE LA VÍA DE ACCESO EN LA NEFRECTOMÍA EN LA SUPERVIVENCIA DE LOS TUMORES DE RIÑÓN. 1er autor. LXXXII

Congreso Nacional de Urología, Sevilla, 7-10 de junio de 2017.

RESUMEN:

- INTRODUCCIÓN:

La incidencia de cáncer renal está aumentando en los últimos años. Existen diversos factores que han favorecido este aumento de la incidencia entre los que se encuentran la mejor disponibilidad y calidad de las técnicas diagnósticas, así como el envejecimiento cada vez más acusado de nuestras poblaciones.

La primera nefrectomía laparoscópica fue llevada a cabo por Clayman et al. en 1990. Actualmente se considera que el acceso laparoscópico a la nefrectomía radical presenta ventajas frente al clásico acceso abierto recomendándolo las guías europeas con un nivel de evidencia 1b con grado de recomendación B para tumores en estadio menor o igual a cT2.

Estas recomendaciones están basadas en estudios la mayoría retrospectivos y con poblaciones relativamente pequeñas. En dichas series se sugiere que el acceso laparoscópico a la nefrectomía presenta ventajas como: menos sangrado, menos necesidades de analgesia y menor estancia hospitalaria. No obstante, en cuanto a resultados oncológicos, la revisión de las series de la literatura pone de manifiesto que no existen diferencias en supervivencia global (SG), cáncer específica (SCE) o supervivencia libre de recidiva (SLR), con un nivel de evidencia 2a en las guías europeas.

Desgraciadamente, aunque existen múltiples estudios retrospectivos que comparan ambas técnicas en los términos mencionados, se han realizado con poblaciones pequeñas y no existen apenas estudios prospectivos. Los disponibles no son aleatorizados y presentan sesgos importantes muchos de ellos.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En base a lo descrito previamente podemos presuponer que el abordaje laparoscópico es, al menos, comparable al abierto en términos de supervivencia, complicaciones, estancia hospitalaria y tiempo quirúrgico.

El objetivo de la presente tesis es realizar una comparación de la efectividad del abordaje laparoscópico frente al abierto para la nefrectomía radical en los pacientes con cáncer renal en estadio menor o igual a cT3a.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realiza un estudio de cohortes retrospectivo con pacientes diagnosticados de tumor de riñón con un estadio clínico igual o menor a cT3a y tratados con NR durante el periodo de tiempo comprendido entre 1989-2009.

Se identificaron 570 pacientes: 361 (63,3%) se trataron mediante nefrectomía radical abierta (NRA) y 209 (36,7%) mediante acceso laparoscópico (NRL).

Se realiza un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana) y cualitativas (frecuencias absolutas, porcentaje).

Para el contraste de variables cualitativas, se utiliza el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas la t de Student.

Para evaluar las diferencias en cuanto al tiempo de utilización de quirófano y la estancia media se utiliza el test de ANOVA.

Para la identificación de factores de riesgo cuando la variable dependiente sea continua (tiempo de duración de la nefrectomía y estancia media) se usa una regresión lineal multivariante.

Para la identificación de factores de riesgo cuando la variable dependiente sea dicotómica (complicaciones y recidiva) se utiliza una regresión logística binaria.

Para evaluar la supervivencia se emplea el método de Kaplan-Meier y para demostrar la existencia de diferencias significativas entre las distintas categorías de las variables se utiliza el test de log-rank. Para la identificación de factores pronósticos relacionados con la supervivencia se usará una regresión de Cox.

RESULTADOS:

La mediana de seguimiento de la serie fue de 91(IQR 51-137) meses.

El tiempo de cirugía fue mayor en NRL ($p=0,001$) de forma global, siendo las diferencias entre ambas en el periodo tras la curva de aprendizaje no significativas. El estadio clínico ($p=0,001$), el sexo ($p=0,02$) y el acceso a la nefrectomía ($p=0,001$) se relacionaron con el tiempo de duración de la nefrectomía. Este último, no demostró significación estadística al analizar exclusivamente el último quinquenio del estudio (consolidación de la técnica).

La estancia media fue menor en NRL($p=0,0001$). La existencia de complicaciones ($p=0,0001$) y el acceso quirúrgico ($p=0,0001$) se comportaron como variables pronósticas independientes en la prolongación de la estancia hospitalaria.

El 32.1% (117 casos) de las NRA presentaron algún tipo de complicación en el postoperatorio, frente al 11% (23 casos) de las NRL ($p=0,0001$). Esta diferencia se observó en complicaciones tipo II de Clavien. Las variables predictoras de complicaciones postoperatorias fueron: $ASA \geq III$

(OR=1,68,p=0,01) y tamaño tumoral >10cm en TAC (OR=2,44,p=0,02). El acceso abierto a la nefrectomía (OR=3,53, p=0,0001) se comportó como factor de riesgo de complicaciones.

No se observaron diferencias significativas en la SG (p=0,53) ni en la SLR (p=0,13) entre las dos vías de abordaje, aunque sí en la SCE (p=0,045) a favor de la laparoscópica.

La vía de acceso no influyó en la SG (p=0,96), en la SLR (p=0,13) ni en la SCE(p=0,84).

CONCLUSIONES:

El acceso laparoscópico a la nefrectomía radical en pacientes con tumores renales en estadio menor o igual a cT3a, fue superior al acceso abierto ya que disminuyó la incidencia de complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria sin prolongar el tiempo de utilización de quirófano ni modificar la evolución oncológica de los pacientes.

ABSTRACT:

INTRODUCTION AND OBJECTIVES:

Incidence of renal cancer is still raising nowadays. There are several factors that have influenced this phenomenon such as the better quality and availability of multiple diagnostic tools or the ageing population in developed countries.

The first laparoscopic radical nephrectomy (LRN) was performed by Clayman et al in 1990. Nowadays, laparoscopic access to radical nephrectomy is considered to have some advantages over the open access. This is why the guidelines of the European Association of Urology (EAU) recommend it for tumours in a cT2 stage or lower with a level of evidence 1b and a B level of recommendation.

These recommendations are based in retrospective studies mainly. In those studies, it is suggested that laparoscopic access to nephrectomy presents: less blood loss, less analgesic requirements in the postoperative period and shorter hospital stay. Despite this, review of the literature reveals no differences in terms of overall (OS), cancer-specific (CSS) or recurrence free survival (RFS) with a level of evidence 2a in EAU guidelines.

Unfortunately, despite finding several retrospective studies comparing both techniques, most of them have been carried out with small populations and few prospective, non-randomized studies can be found with low methodological quality.

The aim of this thesis was to make a comparative analysis of the effectivity of the laparoscopic approach to radical nephrectomy compared with open radical nephrectomy (ORN) in patients with renal cancer in a cT3a stage

or lower. We analyzed the evolution over time of: clinical manifestations, tumoral size at diagnosis and surgical access to nephrectomy. Furthermore, an evaluation of surgical time, postoperative complications, hospital stay, OS, CSS and RFS was performed.

MATERIAL AND METHODS:

We performed a retrospective cohort study with patients with renal cancer in a clinical stage cT3a or lower treated with radical nephrectomy between the years 1989-2009.

We identified 570 patients: 361(63,3%) were treated with an open approach and 209(36,7%) with a laparoscopic approach.

We performed a descriptive analysis of the evaluated variables. Quantitative variables were represented by mean, standard deviation and median. Qualitative variables were represented by absolute frequencies and percentages.

The homogeneity of both series was analyzed using the Chi-squared test for the qualitative variables, and the Student's t-test for the quantitative variables.

In order to evaluate differences in surgical time and hospital stay we performed an ANOVA test.

In order to identify risk factors when the dependent variable was continuous (surgical time and hospital stay) we used a multivariate linear regression. When the dependent variable was dichotomic (complications, recurrence...) we used binary logistic regression.

The Kaplan-Meier method was used to evaluate survival and the log-rank test to evaluate the contrast between the different categories of the variables.

Uni and multivariate analysis have been performed using Cox regression to determine variables with an impact on survival.

RESULTS:

Mean follow up was 91(IQR 51-137) months.

Surgical time was longer in LRN($p=0,001$) globally, finding no differences when post-learning curve period was evaluated. Clinical stage ($p=0,001$), sex ($p=0,02$) and surgical access ($p=0,001$) related to surgical time. The latter did not demonstrate statistical significance when only the last five-year period was analyzed.

Hospital stay was shorter in LRN($p=0,0001$). Postoperative complications ($p=0,0001$) and open surgical access ($p=0,0001$) were found to be independent risk factors for longer hospital stay.

32,1% (117 patients) of ORN presented some kind of postoperative complications versus 11% (23 patients) of LRN ($p=0,0001$). These differences were due to Clavien II complications. Independent risk factors for postoperative complications were: ASA \geq III (OR=1,68, $p=0,01$) and tumoral size >10cm in CT scan (OR=2,44, $p=0,02$). ORN (OR=3,53, $p=0,0001$) acted as an independent risk factor for postoperative complications.

No differences were observed in OS($p=0,53$) and RFS ($p=0,13$) between both surgical approaches although laparoscopic approach did have better CSS($p=0,045$).

Surgical access did not influence OS($p=0,96$), RFS($p=0,13$) or CSS($p=0,84$).

CONCLUSIONS:

LRN in patients with renal cancer in a cT3a stage or lower was superior to ORN since it reduced the incidence of postoperative complications and hospital stay without prolonging surgical time (after the learning curve was completed) and without modifying long-term oncologic outcomes in these patients.

1 – INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN:

1.1 EPIDEMIOLOGÍA:

1.1.1 Incidencia y mortalidad:

La incidencia del cáncer de riñón ha aumentado en los últimos años. Distintos factores, entre los que podríamos considerar: las mejoras técnicas y mayor disponibilidad de las técnicas diagnósticas, así como el envejecimiento poblacional, cada vez más evidente, han hecho que se convierta en la décima neoplasia más frecuente en mujeres y la sexta en hombres, representando en la actualidad el 3% y 5% del total de neoplasias respectivamente en ambos sexos^{1 2}.

Se trata de un tumor que aparece más frecuentemente en hombres con una razón de género de 1,5:1 con un pico de incidencia entre los 60 y los 75 años³.

En la Figura 1 extraída del trabajo de Siegel et al⁴, en el que cada año realizan una estimación de la epidemiología de los principales cánceres en población estadounidense, se pueden observar el número estimado de nuevos casos y de muertes relacionadas con el cáncer renal según el sexo:

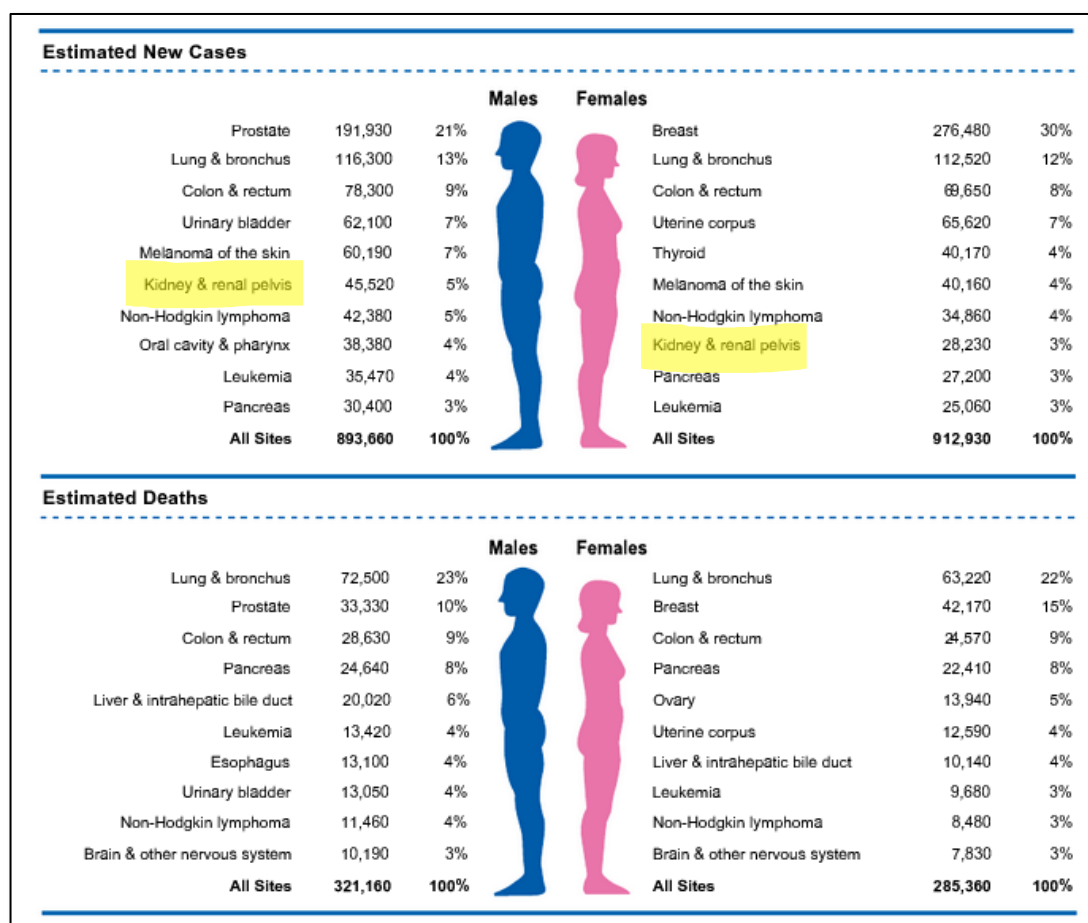


Figura 1. Estimación de nuevos casos y muertes por cáncer en Estados Unidos para 2020.

La incidencia más elevada la encontramos en los países occidentales. En la Unión Europea, como podemos observar en la Figura 2, en el año 2018 se diagnosticaron aproximadamente 99200 casos de tumores renales y se produjeron aproximadamente 39100 muertes relacionadas con el cáncer de riñón ⁵.

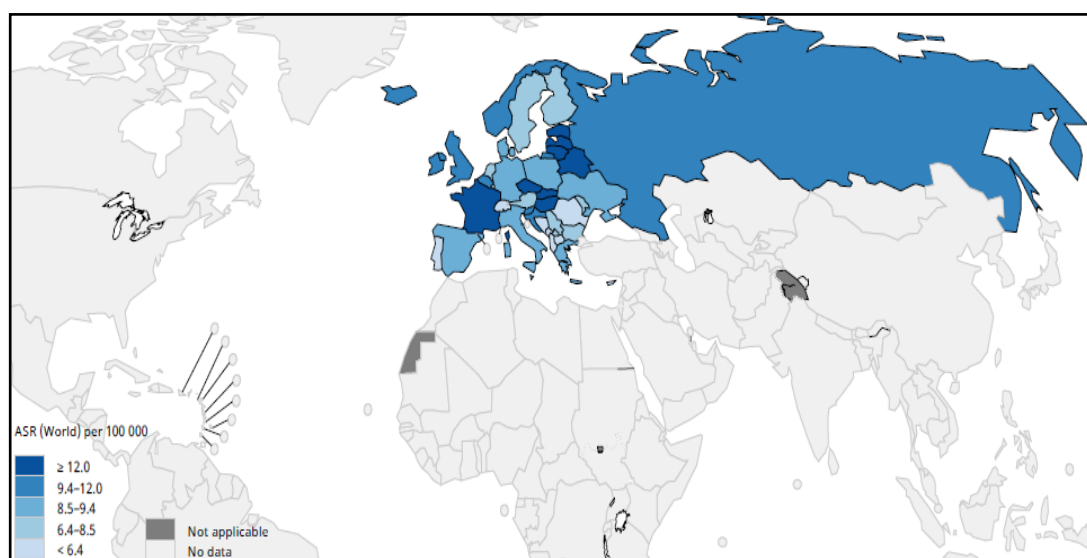


Figura 2. Incidencia en Europa del carcinoma renal en 2018.

Actualmente el diagnóstico se realiza, cada vez más frecuentemente, de forma incidental. Esto es debido probablemente a la generalización de las pruebas de imagen realizadas por motivos inespecíficos como dolores abdominales, musculo-esqueléticos o lumbares. Esto, además, ha llevado a un aumento del número de diagnósticos de masas renales pequeñas. No obstante, aún se siguen diagnosticando pacientes con enfermedad a distancia al inicio hasta en un 17% de los casos ⁶.

En Europa y Norteamérica el riesgo de padecer cáncer de riñón a lo largo de la vida oscila entre 1,3-1,8% y éste produce más de 140.000 muertes anualmente⁷. Las tasas de mortalidad del cáncer renal fueron aumentando hasta los años 90 estabilizándose y posteriormente decreciendo desde entonces. De forma global, la supervivencia de todos los tipos tumorales ronda el 49% a los 5 años, dato que ha mejorado desde el 2006 por el hecho ya mencionado de que han aumentado los diagnósticos incidentales de masas

cada vez más pequeñas, y por tanto de mejor pronóstico, y también debido a la introducción de los inhibidores de la tirosin kinasa como tratamientos sistémicos (TKIs)^{8 9}. Dicha mortalidad comenzó a descender desde los años 80 en los países escandinavos y desde principios de los 90 en Francia, Alemania, Austria, Holanda e Italia. No obstante, en algunos países europeos como Croacia, Estonia, Grecia, Irlanda y Eslovaquia las tasas de mortalidad aún continúan en ascenso ¹⁰ siendo los países de Europa con mayor tasa de mortalidad ajustada por edad: Lituania (4,9/100.000) y la República Checa (4,8/100.000) ⁵ Figura 3.

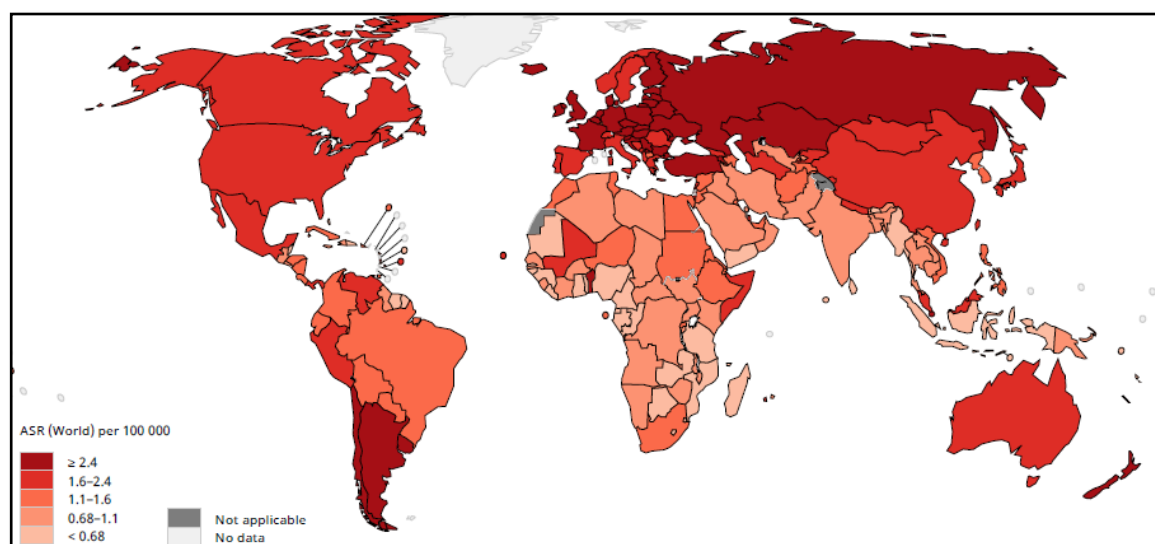


Figura 3. Tasa de mortalidad estandarizada por edad a nivel mundial en el año 2018.

Los datos respecto a países en desarrollo son mucho más escasos. La falta de especialistas en dichas regiones hace que el diagnóstico y la notificación de los casos sea muy deficiente, no pudiéndose alcanzar conclusiones robustas respecto a la epidemiología de esta enfermedad ¹¹.

1.1.2. Situación actual de España.

En España, el cáncer renal representa el séptimo cáncer más frecuente en ambos sexos, siendo el sexto en hombres y el decimotercero en mujeres en términos de incidencia ⁷.

En nuestro país el envejecimiento de la población en las últimas décadas está siendo acelerado y la tendencia parece continuar ¹², por lo que no es de extrañar que la tasa de incidencia y de prevalencia continúen en ascenso ya que el envejecimiento poblacional desempeña un papel importante en dichos aumentos, al tratarse de un cáncer más frecuente en la edad adulta. Durante las últimas décadas del siglo XX, la incidencia de carcinoma renal se incrementó un 2,9% por año en hombres y un 1,4% en mujeres, alcanzando una incidencia en varones de 4,8-11,3 casos por 100.000 y en mujeres de 2,3-4,1 ¹³. Es el duodécimo tumor que más mortalidad produce teniendo tasas aún en aumento en nuestro país.

Según las estimaciones en España, hasta el año 2022, en hombres se espera un aumento de la tasa de incidencia de 11,92 (tasa ajustada [TA]=8,66) casos por 100.000 habitantes/año a 15,7 (TA=9,55). La prevalencia aumentaría de 72,84 (TA=51,62) a 94,47 (TA=59,57) y la mortalidad de 5,77 (TA=7,29) a 7,29 (TA=4,56). En mujeres, la tasa de incidencia cambiaría de 5,56 (TA=3,86) a 26,77 (TA=16,4), la prevalencia de un 24,6 (TA=17,28) a 133,69 (TA=81,37) y para la mortalidad el aumento esperado sería de 2,46 (TA=1,54) a 11,65 (TA=6,56) casos por 100.000 habitantes/año ¹⁴.

En España, se observa una distribución geográfica claramente diferenciada de la incidencia de cáncer renal. Así, encontramos una mayor incidencia en la zona del País Vasco y Cantabria y una menor incidencia en el sur del país. De forma aislada se observa también una mayor incidencia en Extremadura y el área de Salamanca. En la zona del cantábrico la distribución por sexos es similar. Sin embargo, en Extremadura y Salamanca predomina la incidencia en las mujeres ¹⁵.

1.2 ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo del desarrollo de cáncer renal que han sido bien estudiados y demostrados son: el tabaco, la obesidad, la hipertensión, la enfermedad quística del adulto adquirida (especialmente en pacientes en diálisis ¹⁶) la infección por virus de la hepatitis ¹⁷ y tener familiares de primer grado afectados de cáncer renal ^{18 19 20 21 22}. Adicionalmente, se está observando una asociación inversa entre el riesgo de desarrollar cáncer renal y el consumo moderado de alcohol, sin que se haya conseguido aclarar la fisiopatología de dicha asociación ^{23 24 25}. Otros factores protectores que se han postulado son: la dieta rica en fibra, frutas y verduras ²⁶, la ingesta abundante de vegetales crucíferos ^{27 28} o la realización de ejercicio físico regular ²⁹

El paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos, así como la exposición ambiental/ocupacional a asbestos, gasolinas o a tricloroetileno ³⁰ también han sido señalados como factores de riesgo de desarrollo de CCR aunque la evidencia de la que disponemos por el momento no permite sacar conclusiones de peso ^{31 32 33}.

Otros factores ambientales, en base a la evidencia acumulada, parece claro que no se encuentran relacionados con el desarrollo del cáncer renal, como inicialmente se pensó (radiación X, radiación gamma, arsénico, cadmio, ácido perfluorooctanoico, nitratos y el radón presente en agua de consumo...) ^{34 35 36}

37

Por el contrario, entre un 5-8% de todos los tumores renales presentan un componente hereditario. Este hecho tiene implicaciones a nivel del tratamiento y seguimiento, ya que a menudo su presentación es en forma de tumores bilaterales y múltiples lo cual obligará a realizar tratamientos más conservadores con el fin de preservar al máximo la función renal durante el mayor tiempo posible ³⁸. Este hecho es especialmente importante si tenemos en cuenta que la media de edad de estos pacientes es considerablemente inferior a los que presentan tumores esporádicos, situándose en torno a los 37 años, apareciendo un 70% de los mismos en menores de 46 años ³⁹.

Actualmente se describen hasta 10 síndromes hereditarios asociados a cáncer renal con mutaciones germinales específicas ^{40 41}:

- Von Hippel-Lindau
- Tumor papilar renal hereditario
- Birt-Hogg-Dubé
- Leiomiomatosis hereditaria asociada a cáncer renal.
- Esclerosis tuberosa
- Mutación germinal de la succinato deshidrogenasa.

- Síndrome de cáncer colorectal no polipósico.
- Síndrome hiperparatiroidismo-tumor mandibular
- Síndrome tumoral hamartomatoso asociado a PTEN
- Translocación constitucional del cromosoma 3.

1.3 CLASIFICACIÓN Y ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LOS TUMORES RENALES:

Los tumores renales abarcan un espectro muy amplio de entidades histológicas cuya clasificación ha evolucionado en las últimas décadas desde las primeras clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1981 ⁴² y de Mainz en 1986 ⁴³ hasta las de Heidelberg y Rochester en 1997 ⁴⁴ ⁴⁵.

Actualmente, la clasificación más empleada es la descrita en 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁴⁶ teniendo en cuenta los cambios sugeridos por la Sociedad Internacional Urológica de Patología (ISUP) en la clasificación de Vancouver ⁴⁷.

Según éstas últimas, las neoplasias renales se clasifican en 3 tipos mayoritarios que representan el 85-95% de todos los tumores renales con características histopatológicas, genéticas y citogenéticas específicas ^{46 48 49}: carcinoma de células claras, carcinoma papilar (subtipos 1 y 2 ^{50 51}) y carcinoma cromóforo.

El 5-15% restante corresponde a variantes de tumores raros, esporádicos, con agregación familiar y variable potencial maligno que se resumen en la Tabla 1 ⁴⁶:

Tumores de células renales

- Neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno
- Carcinoma de conductos colectores de Bellini
- Carcinoma medular renal
- Carcinoma de células renales con translocación de la familia MiT
- Carcinoma de células renales con deficiencia de succinato deshidrogenasa
- Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes
- Carcinoma de células renales tubuloquístico
- Carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida
- Carcinoma de células renales papilar de células claras
- Carcinoma de células renales asociado a leiomiomatosis hereditaria
- Carcinoma de células renales inclasificable
- Adenoma papilar
- Oncocitoma

Tumores metanéfricos

- Adenoma metanéfrico
- Adenofibroma metanéfrico
- Tumor estromal metanéfrico

Tumores nefroblásticos y tumores quísticos

- Restos nefrogénicos
- Nefroblastoma
- Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado
- Nefroma quístico pediátrico

Tumores mesenquimales :**Principalmente pediátricos**

- Sarcoma de células claras
- Tumor rabdoide
- Nefroma mesoblástico congénito
- Tumor renal osificante de la infancia

Principalmente de adultos

- Leiomiosarcoma (incluyendo los de la vena renal)
- Sarcoma sinovial
- Angiosarcoma - Rabdomiosarcoma - Histiocitoma fibroso maligno
- Hemangiopericitoma - Osteosarcoma - Leiomioma - Hemangioma
- Angiomiolipoma y angiomiolipoma epiteliode - Linfangioma
- Tumor de células yuxtaglomerulares - Schwannoma
- Tumor renomedular de células intersticiales (fibroma medular)
- Tumor fibroso solitario

Familia de tumores mixtos epiteliales y mesenquimales

- Nefroma quístico del adulto
- Tumor mixto epitelial y estromal

Tumores neuroendocrinos

- Tumor neuroendocrino bien diferenciado
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
- Paraganglioma

Tumores misceláneos

- Neoplasias hematopoyéticas renales
- Tumores de células germinales

Tumores metastásicos a riñón**Tabla 1.** Tipos histológicos de tumores renales OMS/2016

La clasificación histológica debe incluir además del tipo histológico: el grado nuclear, la diferenciación sarcomatoide, las imágenes de invasión vascular, la presencia de necrosis tumoral y el grado de invasión de la vía urinaria y de la grasa perirrenal ⁴⁶.

Para la clasificación del grado nuclear se empleaba, por ser la más ampliamente aceptada, la clasificación de grado nuclear de Fuhrman ⁵² que correlacionaba las características de diferenciación nuclear con el pronóstico de la enfermedad. Dicha gradación se realiza atendiendo al área de mayor grado nuclear por pequeña que ésta sea (Tabla 2 y Figura 4).

GRADO 1 DE FUHRMAN	Nucléolos redondos, uniformes (aprox. 10 micras); nucléolos no visibles o inconspicuos a 400X
GRADO 2 DE FUHRMAN	Nucléolos más grandes (aprox. 15 micras) con contornos irregulares; se ven pequeños nucléolos a 400X
GRADO 3 DE FUHRMAN	Nucléolos más grandes (aprox. 20 micras) con contornos más irregulares; nucléolos prominentes a 100X
GRADO 4 DE FUHRMAN	Características del grado 3 más núcleos pleomórficos o multilobulados, con o sin células fusiformes (sarcomatoides)

Tabla 2. Grados de Fuhrman

El problema que suele surgir a la hora emplear los grados de Fuhrman es su complejidad al interpretarlos. Valorar dichos ítems conlleva una difícil reproductibilidad que se plasma en la publicación de trabajos donde la concordancia intra e interobservador es baja ⁵³. Por esta razón, surgen posteriormente modificaciones para hacerla más sencilla sin perder su valor pronóstico.

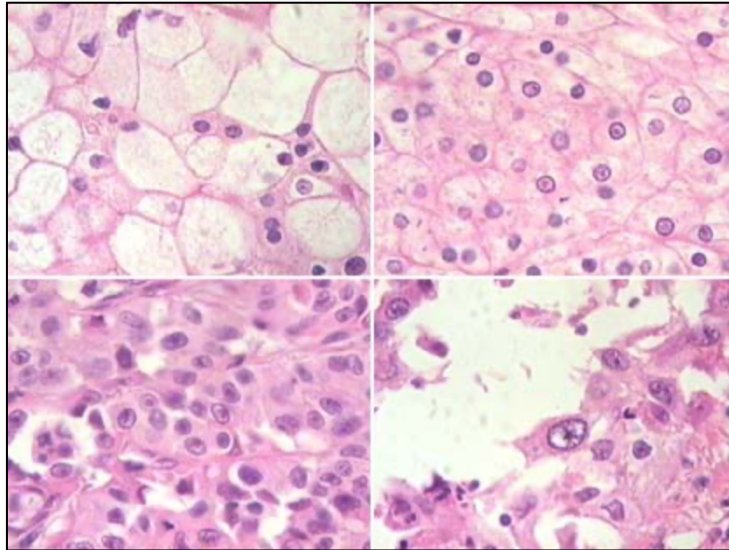


Figura 4. Grados de Fuhrman visualizados en microscopía óptica con hematoxilina-eosina a 400X. Superior izquierda: grado 1; superior derecha: grado 2; inferior izquierda: grado 3; inferior derecha; grado 4.

Algunos ejemplos son las de Ficarra ⁵⁴, la de Zisman ⁵⁵ o la ya mencionada de la ISUP en la clasificación de Vancouver ⁴⁷. Todas ellas buscan agrupar los cuatro grados de Fuhrman en menos subgrupos para facilitar la clasificación y todo ello manteniendo el valor pronóstico ⁵⁶.

A continuación, se destacan las características más importantes de los principales tipos histológicos:

1.3.1 Carcinoma de células claras.

Representa el tumor renal maligno más frecuente (aproximadamente el 80%). Se suele comportar como una lesión bien circunscrita, sólida y sin clara cápsula con frecuentes áreas hemorrágicas y de necrosis.

Se han identificado varias mutaciones relacionadas con este tipo

histológico incluyendo pérdidas del cromosoma 3p, mutaciones del gen de Von Hippel-Lindau en el cromosoma 3p25 y otras relacionadas con genes supresores en regiones cercanas a éstos.⁵⁷

De forma general, el carcinoma de células claras (Figura 5) presenta mejor pronóstico que las variantes papilar y cromófoba⁵⁸ no obstante, estas diferencias no son tan claras cuando se estratifica a los pacientes por estadio tumoral presentando entonces mejor pronóstico el carcinoma papilar tipo I⁵⁹.

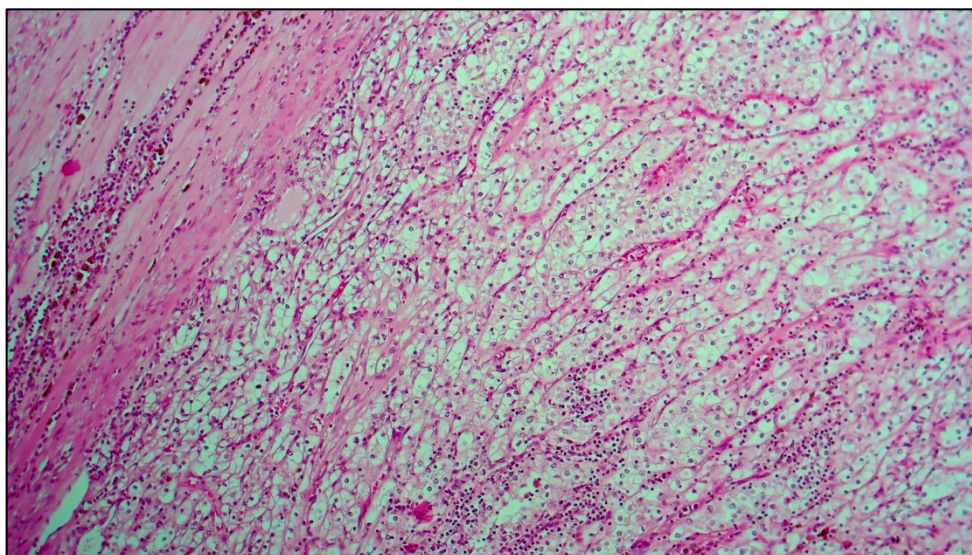


Figura 5. Carcinoma renal de células claras, tinción hematoxilina-eosina 10x.

1.3.2 Carcinoma papilar renal

Representa el segundo tipo histológico más frecuente (15%) (Figura 6) con dos subcategorías (Tipo I y tipo II) claramente diferenciadas clínica y biológicamente que en un futuro podría presentar sucesivas subestadificaciones con la introducción de variantes como el carcinoma papilar

oncocítico ⁴⁶.

El carcinoma papilar tipo I es más frecuente y suele tener mejor pronóstico que el tipo II ^{46 60}.

Macroscópicamente son tumores típicamente redondos, frágiles, exofíticos, con necrosis central y márgenes tumorales hipercaptantes que en ocasiones pueden simular quistes Bosniak IIF o III.

Los tumores tipo II suelen ser de alto grado, con facilidad para producir metástasis y presentan, de forma general, peor pronóstico.

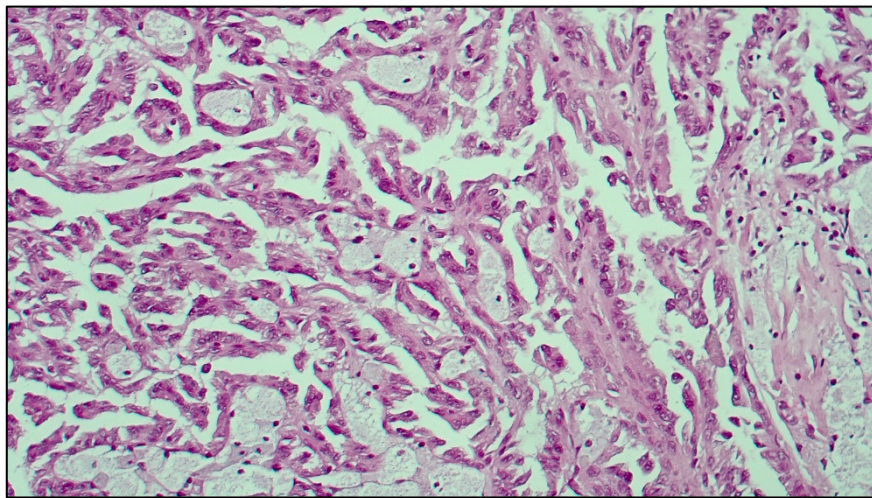


Figura 6. Carcinoma renal papilar, tinción hematoxilina-eosina 20x

1.3.3 Carcinoma renal cromóforo

Representa el tercer tipo histológico en frecuencia. Macroscópicamente son tumores pálidos, homogéneos, compactos y sin cápsula tumoral. No pueden ser clasificados por la clasificación de Fuhrman por su atipia nuclear

intensa y presentan un pronóstico mejor que los subtipos anteriores con tasas de supervivencia libre de recidiva a los 5 años y de supervivencia cáncer específica a los 10 años elevadas.⁶¹

La última clasificación de la OMS/ISUP de 2016 contempla una nueva entidad híbrida: tumor oncocítico-cromóforo.⁴⁶

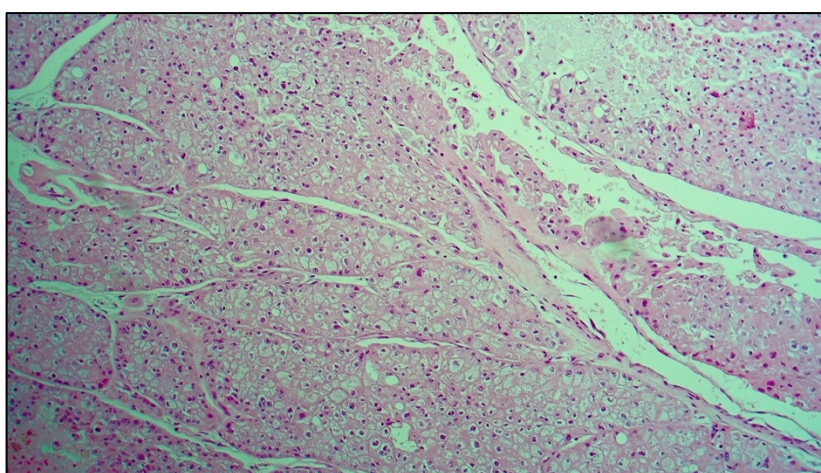


Figura 7. Carcinoma renal cromóforo, tinción hematoxilina-eosina 10x.

1.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CCR

Clásicamente la clínica del CCR ha sido definida con la tríada formada por: masa palpable, dolor en flanco y hematuria macroscópica, conocida como tríada de Guyon⁶². Esta tríada, hoy en día, aparece en pocos pacientes (6-10% del total) y se suele corresponder con tumores grandes, de histologías agresivas y localmente avanzados. Este hecho se debe a que, en la actualidad, como ya se ha mencionado, el diagnóstico de estas masas es incidental en más de un 50% de los casos al realizarse pruebas de imagen por sintomatología inespecífica abdominal o durante el estudio de otras patologías.

Esto conlleva a que la mayoría de los pacientes en el momento del diagnóstico se encuentren asintomáticos.^{63 64}

Cuando aparece sintomatología, ésta suele estar relacionada con la afectación local (siendo el dolor lumbar, asociado o no a hematuria, el más frecuente), con la enfermedad metastásica en casos avanzados (dolor óseo, tos persistente...) ⁶⁵ o en forma de síndromes paraneoplásicos, siendo el cáncer renal el tumor urológico que más los produce. Cuando éstos aparecen, la diferenciación histológica neuroendocrina suele ser más frecuente ⁶⁶, la hipercalcemia es el más común y es importante destacar que la aparición de estos síndromes paraneoplásicos no implica necesariamente enfermedad a distancia, sino que, por el contrario, pueden aparecer frecuentemente al inicio de la enfermedad pudiendo ser auténticos biomarcadores de la misma. El principal problema con ellos es que, aún hoy en día, están mal definidos y existe una importante diferencia entre su incidencia y el número de casos documentados que en su mayoría son a través de casos clínicos aislados publicados entre los años 50 y 90. ⁶⁷

1.5 DIAGNÓSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CCR

El diagnóstico de las masas renales en la actualidad, como ya se ha destacado, es, en más de la mitad de los casos, incidental ⁶³. No obstante, existen algunas alteraciones clínicas y analíticas que, sumadas a la sospecha clínica, nos pueden llevar al diagnóstico de masas renales asintomáticas.

1.5.1 Historia clínica

Como ya se mencionó, la mayoría de los pacientes son asintomáticos. Además del 6-10% de pacientes que pueden presentar la tríada clásica (dolor en flanco, masa palpable y hematuria macroscópica), lo más habitual es que la historia clínica rara vez nos ponga sobre la pista en base a la sintomatología ⁶⁸. Algunos datos a tener en cuenta, además de los descritos por progresión local, son los derivados de la afectación metastásica como los dolores óseos de nueva aparición, la tos persistente (sospecha de afectación metastásica torácica) o datos de insuficiencia venosa en miembros inferiores bilateral ⁶⁹.

Es importante recopilar información sobre exposición a los factores de riesgo descritos, así como antecedentes familiares.

Se ha valorado en numerosos trabajos la utilidad pronóstica de la sintomatología tanto en tumores localizados como en presencia de enfermedad metastásica proponiéndose varios modelos predictivos que los emplean ^{70 71 68 72}. No obstante, dado que la mayoría no han sido validados y debido a su complejidad a la hora de utilizarlos en la práctica clínica diaria, la mayoría de los estudios emplean la valoración de la salud general del paciente empleando la escala ECOG ⁷³ que sí ha sido validada como factor pronóstico en pacientes con tumores renales localizados y metastásicos.

1.5.2 Exploración física

Generalmente se muestra también poco útil, no obstante, en algún caso puede propiciar la realización de pruebas diagnósticas más sensibles como es en el caso de:

- Adenopatías palpables cervicales.
- Masa palpable abdominal.
- Varicocele no reductible
- Edema de miembros inferiores bilateral (lo que puede traducir afectación venosa).

1.5.3 Hallazgos de laboratorio

De forma general, se realizan análisis sanguíneos completos incluyendo:

- Hemograma
- Bioquímica sanguínea con: creatinina sérica, filtrado glomerular, función hepática, fosfatasa alcalina, lactado deshidrogenasa (LDH) y calcio sérico corregido.
- Estudio de coagulación completo

En un estudio de Magera et al.⁷⁴ se analizó la asociación entre los parámetros analíticos preoperatorios y la supervivencia tras nefrectomía radical en pacientes con carcinoma renal localizado. En él se objetivó que el 9% del total de los pacientes analizados presentaban **hipercalcemia preoperatoria** y que éstos presentaron un riesgo aumentado de morir por cáncer renal comparados con los pacientes que presentaban niveles normales o

disminuidos ([RR] 1.64; $P = 0.002$). De igual manera, la **anemia preoperatoria** (35% del total; RR 1.27; $P = 0.026$) y una **velocidad de sedimentación globular** elevada (44%del total; RR 1.66; $P= 0.003$) tradujeron una mayor mortalidad cáncer específica incluso tras la realización de un análisis multivariante.

En casos en los que se objetiven masas próximas a la vía urinaria o que la invaden, pueden ser de utilidad estudios en orina como el análisis del sedimento o la citología urinaria a fin de descartar carcinomas de estirpe urotelial ³⁸.

1.5.4 Pruebas de imagen

El aumento evidenciado en el diagnóstico incidental de masas renales está sustentado en el desarrollo y cada vez mayor accesibilidad a pruebas diagnósticas por imagen (fundamentalmente la ecografía y la tomografía axial computarizada-TAC) ⁶³.

La mayoría de las masas renales pequeñas (< 3-4 cm) presentan crecimientos lentos ⁷⁵ y algunas incluso no llegan a crecer de forma significativa durante un periodo prolongado de tiempo ^{76 77}. Este hecho destaca la importancia de contar con pruebas diagnósticas por imagen que sean capaces de diferenciar las masas que serán susceptibles de vigilancia activa, de aquellas que por sus características presenten datos de agresividad que nos obliguen a plantear tratamientos más agresivos desde el diagnóstico.

El principal reto a la hora de valorar una lesión renal es el de diferenciar las lesiones quísticas, a menudo benignas, de las masas sólidas ⁷⁸, ya que, a pesar de ser mucho menos frecuentes, hasta un 90% de las lesiones sólidas renales acaban siendo malignas ⁷⁹. Dichas masas están formadas por escasa cantidad de líquido y presentan tejidos muy vascularizados que producen realce a la hora de administrar contrastes en las diferentes pruebas de imagen. Este fenómeno será el criterio fundamental para realizar la caracterización de las mismas ⁸⁰.

Las 3 pruebas de imagen más empleadas en el diagnóstico y seguimiento de los tumores renales son la ecografía, la TAC y la resonancia magnética nuclear (RMN).

1.5.4.1 Ecografía con contraste.

Existen numerosos trabajos ^{81 82} estudiando la utilidad de la ecografía abdominal con contraste en la diferenciación de lesiones sólidas parenquimatosas renales. La ecografía, respecto a otras técnicas de imagen aporta el beneficio de no emplear radiación, de ser una técnica más barata y por tanto más accesible. No obstante, sigue siendo una técnica muy operador dependiente.

Hay algunos autores ⁸³ que han valorado la utilidad de la ecografía como método de screening del cáncer renal demostrando que el 84% de los tumores detectados mediante screening se encuentran en un estadio T1-T2. Teniendo en cuenta la potencial mejora que el tratamiento precoz podría conllevar, aún

está por definir su utilidad a largo plazo en cuanto al aumento de supervivencia y su papel como potencial fuente de complicaciones al tener el riesgo de inducir un sobretratamiento de lesiones que finalmente se confirmarán benignas o que en su evolución no crecerán significativamente ⁸⁴.

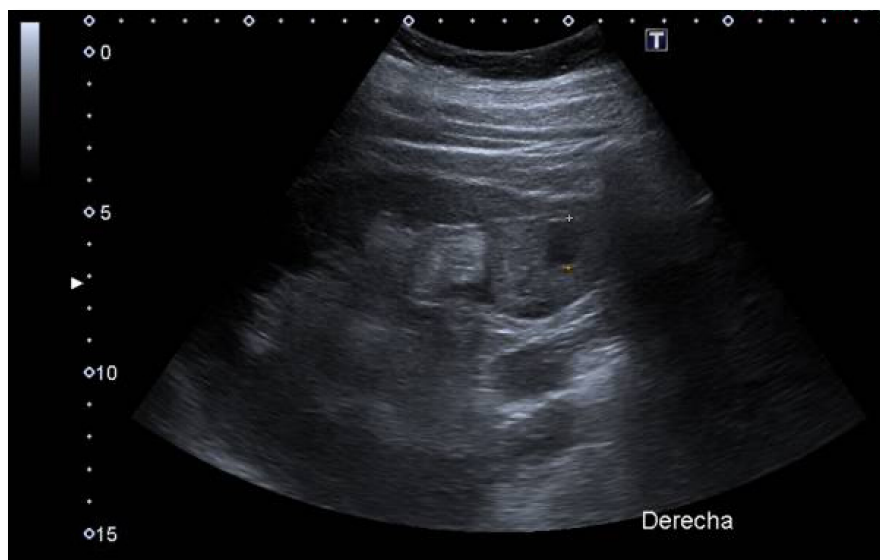


Figura 8. Tumor renal derecho visualizado en ecografía simple.

La reciente incorporación de contrastes hiperecogénicos ha permitido aumentar la sensibilidad y especificidad de la prueba dotándola de más información además de la meramente anatómica, pudiendo valorar secuencias de perfusión/lavado de contraste intralesional que permitan diferenciar los distintos tipos de lesiones parenquimatosas renales.

Dicha técnica se basa en el estudio del realce producido tras la inyección de un medio de contraste hiperecogénico en dichas lesiones transcurrido un tiempo desde la inyección del mismo en distintas fases (*Figura 9*).

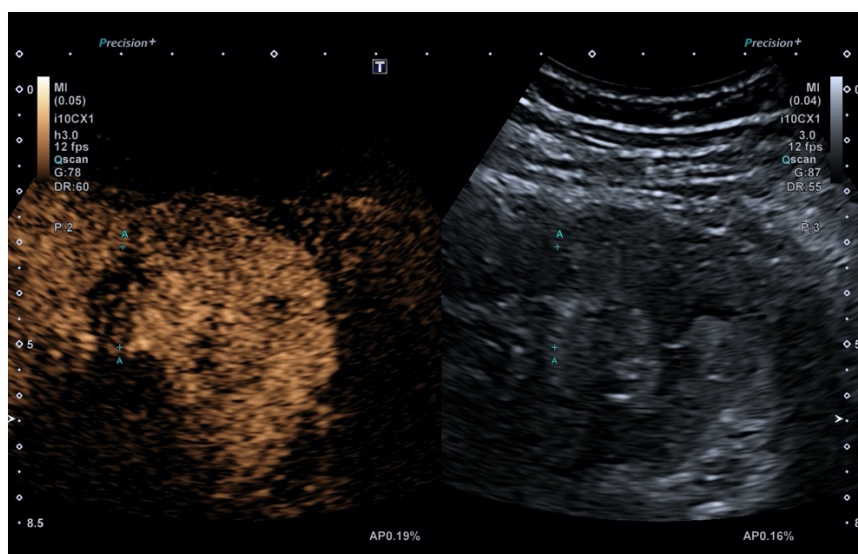


Figura 9. Ecografía con contraste de tumor renal

En un trabajo reciente Fan et al ⁸⁵ analizan 72 lesiones renales <5 cm mediante esta técnica. Destacan como factor más determinante a la hora de diferenciar las distintas lesiones el hiperrealce en fase tardía (30-90 segundos) obteniendo sensibilidades y especificidades de 96.4% y 77.3%, respectivamente.

El potencial de esta técnica para diferenciar lesiones malignas de benignas está cada vez más en auge con datos prometedores en términos de sensibilidad al compararla con TAC y RMN en recientes metaanálisis ⁸⁶.

Algunos trabajos como el de Xue et al ⁸⁷ profundizan incluso en la utilidad a la hora de diferenciar subtipos histológicos como el células claras del papilar. En el análisis de 49 tumores papilares renales y 156 tumores de células claras >3cm se evidenciaron claras diferencias al valorar el comportamiento

dinámico del contraste intralesional. Así, las lesiones papilares presentaban mayor frecuencia de relleno lento (59.2% vs. 5.8%), mayor lavado rápido (87.7% vs. 46.1%) más patrones de hiporrealce (57.1% vs. 7.1%), $p < 0.001$, así como la presencia de pseudocápsula (42.9% vs. 23.1%), $p = 0.007$. Usando esta combinación de patrones dinámicos como criterio de diferenciación entre ambos tipos de lesiones obtuvieron unos valores predictivos positivo y negativo y una sensibilidad y especificidad de 86.7%, 86.9%, 53.1%, y 97.4%, respectivamente. Adicionalmente, destacan en su trabajo la utilidad de esta técnica en el manejo de lesiones con ausencia de captación de contraste en TAC o con captaciones equívocas al tratarse de lesiones hipovasculares.

Dichas lesiones a menudo provocan inseguridades a la hora de plantear un manejo llevando en ocasiones al sobretratamiento. En su trabajo, 5/25 (20%) de los tumores papilares presentaron ausencia de captación o captación equívoca en la TAC mientras que el 100% presentaron captación de contraste en la ecografía.

Dichos hallazgos se han evaluado también en pacientes con tumores menos frecuentes como los portadores de mutaciones como la translocación Xp11.2 y fusión ASPL-TFE3. Usando el modelo presentado por Wei et al ⁸⁸ para diferenciar estos tumores de los de células claras y los papilares se obtuvieron áreas bajo la curva, sensibilidad y especificidad de 0.896, 94.4% y 73.3% y de 0.786, 50.0% and 100.0%, respectivamente en su serie con 18 tumores con la mutación Xp11.2/TFE3, 60 tumores de células claras y 32 tumores papilares.

Si bien estos estudios son muy optimistas a la hora de plantear la utilidad diagnóstica de esta técnica para diferenciar incluso patrones histológicos, la realidad es que se trata de estudios con escaso número de pacientes que deberán ser interpretados con cautela.

Lo que sí parece más clara es la utilidad de la misma para diferenciar lesiones quísticas renales complejas, escenario en el que la TAC suele quedarse limitado con sensibilidades y especificidades bajas (36% y 76% respectivamente). En el trabajo de Defortescu et al ⁸⁹ con un total de 47 pacientes con quistes Bosniak IIF o III, la ecografía con contraste logró una sensibilidad del 100%, una especificidad del 97% y un valor predictivo negativo del 100% ($\kappa = 0.95$).

Sanz et al ⁹⁰ corroboran estos resultados en su estudio prospectivo con 67 quistes complejos (Bosniak II-IV) obteniendo una sensibilidad de la prueba para diferenciar quistes malignos del 100% con una especificidad del 81,4%, un valor predictivo positivo del 70,4% y un valor predictivo negativo del 100%.

Algunos autores como Qiu et al ⁹¹ llegan a proponer la ecografía con contraste como el Gold Standard para la valoración inicial de masas quísticas complejas, al presentar una clara superioridad sobre la ecografía convencional.

No obstante, en una revisión sistemática reciente, Vogel et al. ⁹² destacan la heterogeneidad en cuanto a los datos de sensibilidades,

especificidades y valores predictivos justificando este hecho, en parte, debido a la variabilidad interobservador inherente a la técnica.

Todos los estudios coinciden en el hecho de que esta técnica sigue presentando como limitaciones principales la necesidad de ser realizada por un radiólogo experto y el empleo de un software específico. Esto, en definitiva, puede provocar que una prueba que se postula como ampliamente disponible, como es la ecografía urológica, acabe presentando restricciones logísticas y humanas en detrimento de otras como pueda ser la TAC.

1.5.4.2 TAC abdominal con contraste

Junto con la resonancia magnética renal, es la técnica más empleada para la caracterización de masas renales ⁹³. Mediante el uso de contrastes intravenosos se obtienen secuencias radiológicas antes y después de la inyección de los mismos con el fin de demostrar la captación intralesional empleando las unidades Hounsfield (UH). Cualquier aumento de 15 o más UH pone de manifiesto una captación significativa y por tanto sospechosa de malignidad ^{38 94}.

En la última década con la aparición de los TAC multienergía hemos asistido a un aumento en la especificidad de la técnica al valorar de forma más eficaz el realce post-contraste y a una reducción significativa en las dosis de radiación administradas ^{95 96}.

La información aportada por esta técnica en el diagnóstico va más allá de la simple caracterización de las lesiones a filiar. Es capaz, además, de valorar: la extensión tumoral, la afectación venosa, los ganglios locorregionales, el estado del resto de órganos sólidos circundantes (glándulas suprarrenales, hígado...) e incluso la función y morfología del riñón contralateral ^{38 97}.



Figura 10. Tumor renal derecho visualizado en TAC con contraste.

También se ha estudiado en numerosos trabajos la capacidad de la TAC de distinguir los distintos subtipos histológicos con resultados bastante heterogéneos. De forma general, todos se apoyan, entre otros parámetros, en la evaluación de las curvas de tiempo de atenuación post-contraste y en la homogeneidad de las lesiones. De esta forma, por ejemplo, el carcinoma de células claras parece tener un realce post-contraste mayor que las lesiones papilares o cromóforas mientras que tiende a ser una lesión más heterogénea

^{98 99 100}.

Otra de las utilidades de la TAC con contraste es la posibilidad de realizar fases angiográficas (angioTAC) (Figura 11) en casos seleccionados.

Estas fases nos ayudan a visualizar mejor la vascularización renal, información muy valiosa de cara, por ejemplo, a optimizar los tratamientos mínimamente invasivos permitiendo clampajes supraselectivos que preserven así el flujo vascular al resto del parénquima renal durante una cirugía preservadora de nefronas.



Figura 11. Reconstrucción 3D de angioTAC renal.

El principal reto al que se enfrenta esta técnica son las lesiones hipovasculares y quísticas, así como la adecuada diferenciación de lesiones benignas como el oncocitoma o el angiomiolipoma hipovascular de otras histologías malignas ¹⁰¹.

La **clasificación de Bosniak** nace a finales de los años 80 con el objetivo de estandarizar la forma de describir las lesiones quísticas complejas renales agrupándolas en 4 grupos según los hallazgos de la TAC con contraste ¹⁰². Posteriormente el propio Bosniak y colaboradores ^{103 104} realizaron algunas modificaciones añadiendo una quinta categoría a la clasificación, la IIF, para

finalmente en 2005 completar la clasificación que se emplea en la actualidad ¹⁰⁵ y que se representa en la Tabla 3:

Tipo	Características morfológicas sin contraste	Comportamiento con contraste
I	Densidad (0–20 UH), paredes finas sin septos, delimitación clara con parénquima renal sano, contenido homogéneo.	No realce con el contraste
II	Presencia de algún septo fino, pequeñas calcificaciones finas, quistes hiperdensos <3 cm (60–70 HU)	No realce con el contraste
IIF	Lesiones más complejas que no pueden clasificarse en los tipos II y III con septos múltiples y paredes o septos con calcificaciones nodulares o irregulares. Quistes hiperdensos > 3.0 cm o con solo el 25% de sus paredes visibles (exofíticas)	Realce ausente o dudoso en paredes o septos.
III	Lesión quística con paredes o septos gruesos, irregulares. Calcificaciones groseras con realce cuantificable.	Realce de paredes o septos significativo.
IV	Lesiones con los hallazgos del grupo III con componentes sólidos o de partes blandas adyacentes a la pared o a los septos y de forma independiente a ellos.	Realce de la pared, septos o partes blandas.

Tabla 3. Clasificación de Bosniak para quistes renales complejos.

En su revisión sistemática y metaanálisis Graumann et al ¹⁰⁶ objetivaron que empleando esta clasificación el porcentaje de lesiones malignas en la categoría I fue del 0%, en la II del 15,6%, del 0% en la IIF, del 65,3% en la categoría III y del 91,7% en la IV.

De forma general, las guías clínicas de la EAU recomiendan seguimiento de hasta 5 años en las lesiones IIF, cirugía o vigilancia activa en las tipo III y cirugía en las tipo IV por ser en su mayoría malignas ³⁸. Lo que no queda claro

es el esquema de seguimiento óptimo de las lesiones dudosas incluidas en el grupo IIF.

En el caso de la valoración de las lesiones quísticas Bosniak IIF-III la sensibilidad y especificidad de la TAC bajan hasta 36% y 76% respectivamente⁸⁹.

Otras limitaciones achacables a esta técnica son:

- El empleo de radiación: especialmente importante a la hora de hablar de colectivos como los pacientes jóvenes o embarazadas.
- El uso de contrastes yodados: con las posibles hipersensibilidades que puedan presentar los pacientes, así como su contraindicación en pacientes con insuficiencia renal.

1.5.4.3 Resonancia magnética multiparamétrica

La resonancia magnética, al igual que el resto de técnicas, ha sufrido una evolución importante en las últimas décadas. El empleo de aparatos de 3 Teslas con softwares más potentes ha permitido aumentar la sensibilidad y especificidad de esta técnica reduciendo los tiempos de estudio. Esto, unido al hecho de que se trata de una técnica que no emplea radiación ionizante, ha posicionado a la resonancia magnética en la primera línea, no solo del diagnóstico, sino también del seguimiento de pacientes con cáncer renal.

Alcanza, por tanto, su máxima utilidad en aquellos pacientes que provienen de poblaciones especialmente sensibles a la radiación como los más

jóvenes o las embarazadas ¹⁰⁷ y también en aquellos con insuficiencia renal en los que la utilización de contrastes yodados puede estar contraindicada.

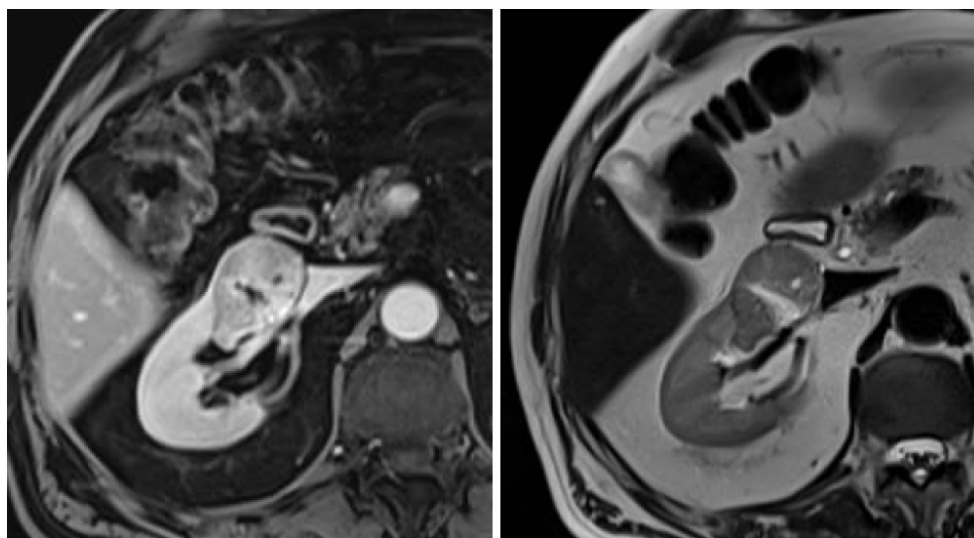


Figura 12. Tumor renal derecho sólido en resonancia magnética. Izquierda: secuencia T1; derecha: secuencia T2.

La resonancia magnética multiparamétrica es capaz de aportar una gran cantidad de información anatómica y funcional que podría llegar a discernir con claridad las lesiones benignas de las malignas y en algunos pacientes incluso llegar a diferenciar subtipos histológicos basándose en dichos parámetros. No obstante, hoy en día sigue siendo un auténtico reto filtrar y clasificar toda esa información. A menudo, masas renales de diferente estirpe presentan ciertas características que se solapan o encontramos ciertos hallazgos que no terminan de ser concordantes en las secuencias de imágenes obtenidas en tumores aparentemente idénticos ¹⁰⁸.

Por el contrario, sí que parece claro que tiene un papel importante a la hora de aportar información sobre el grado de extensión venosa en tumores

que invaden la vena cava, una información que a menudo es difícil de valorar en otras técnicas como la TAC ¹⁰⁹.

También es de gran utilidad para valorar masas quísticas (Figura 13 y Figura 14) o con poca vascularización donde, como ya se ha mencionado, la TAC carece de sensibilidades y especificidades reseñables. Así, varios trabajos establecen la sensibilidad y especificidad de la RMN para la valoración de quistes renales complejos en torno al 70% y 90% respectivamente ⁸⁹.

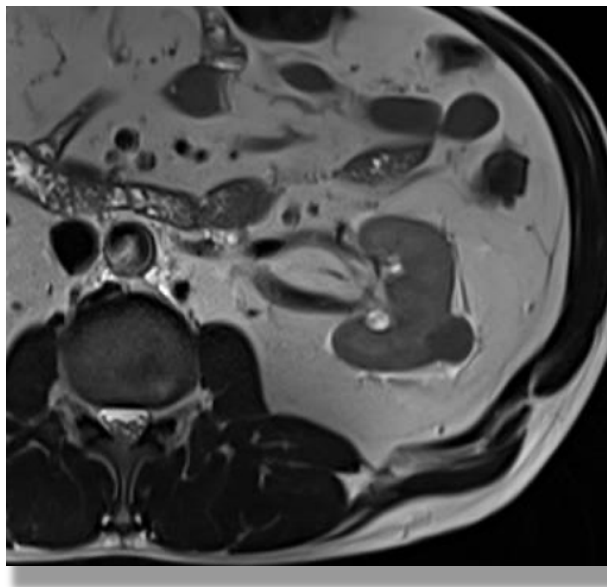


Figura 13. Tumor renal quístico izq. visualizado en resonancia magnética (T1)

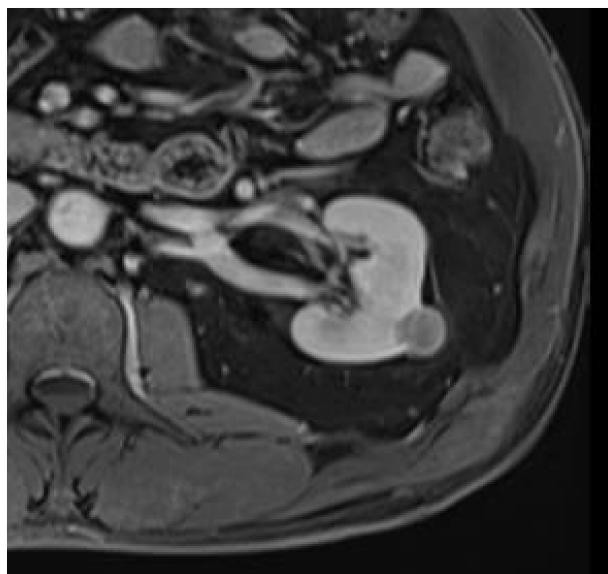


Figura 14. Tumor renal quístico izq. visualizado en resonancia magnética (T2).

A pesar de que la clasificación de Bosniak ¹¹⁰ sigue siendo la referencia en el diagnóstico y clasificación de las masas quísticas renales complejas, cada vez se van conociendo más datos sobre las variantes histológicas incluidas en este grupo, en especial en relación con su pronóstico.

Así, por ejemplo, el carcinoma quístico multilocular de células renales ha sido reclasificado a una neoplasia quística de bajo potencial maligno, se ha descubierto que hay pocos quistes Bosniak IIF que progresen radiológicamente durante el seguimiento y pocos quistes Bosniak III que se comporten de forma agresiva ^{111 112}. Todo esto lleva a que cada vez se esté planteando más la posibilidad de realizar seguimientos activos de estas lesiones evitando el sobretratamiento al que se está sometiendo a menudo a estos pacientes. Es en este escenario, donde la resonancia magnética está desempeñando un papel fundamental, plasmándose este creciente protagonismo, por ejemplo, en el hecho de que se haya propuesto una actualización de la clasificación de

Bosniak añadiendo criterios diagnósticos obtenidos mediante resonancia magnética ¹¹³.

Existe mucha literatura publicada sobre la posibilidad de diferenciar subtipos histológicos ^{114 115} y sobre el papel de las secuencias de perfusión y difusión de los más modernos aparatos de resonancia ^{116 117}.

Toda esta literatura arroja gran cantidad de información que deberá ser comparada y filtrada en sucesivos trabajos con un mayor número de pacientes. Lo que parece claro es que, mientras que la mayoría de las lesiones renales van a poder ser diagnosticadas empleando una sola técnica de imagen no invasiva, existe un porcentaje de ellas que seguirán representando un reto diagnóstico y que precisarán de la información conjunta de 2 o más de las descritas con el fin de afinar al máximo el diagnóstico. De esta forma se ofrecerán al paciente las máximas garantías a la hora de plantear técnicas mínimamente invasivas o incluso una vigilancia activa de su tumor.

1.5.4.4 Biopsia renal percutánea

Desgraciadamente, a pesar del gran desarrollo reciente en las técnicas de imagen ya mencionado, siguen existiendo una serie de lesiones renales que terminan siendo indeterminadas por lo que se hace necesaria alguna técnica invasiva que aporte más información en estos casos.

La obtención de biopsias vía percutánea de lesiones renales hoy en día es poco frecuente y está indicada en las siguientes situaciones ³⁸:

- Lesiones indeterminadas en pruebas de imagen.
- Lesiones pequeñas candidatas a vigilancia activa.
- Como paso previo al tratamiento mediante técnicas ablativas.
- De cara a valorar la mejor estrategia terapéutica médica o quirúrgica en tumores metastásicos.

Está contraindicada cuando la información obtenida de la biopsia no vaya a cambiar el manejo del paciente por otras razones como las comorbilidades asociadas o el estado basal del mismo.

Se trata de una técnica que ha demostrado reducir el porcentaje de cirugías sobre tumores benignos reduciendo consecuentemente las complicaciones asociadas a dichas técnicas ¹¹⁸ en aquellos centros donde se realiza de forma habitual.

Puede ser realizada con anestesia local o sedación y mediante punción con aguja gruesa o aspiración con aguja fina. El guiado de la punción se puede realizar mediante ecografía o TAC con resultados similares ³⁸. Existe mucho debate sobre el número idóneo de cilindros a extraer, así como sobre las regiones tumorales a biopsiar con el fin de aumentar al máximo la rentabilidad a la hora de obtener un resultado diagnóstico. Se han valorado como factores predictores de biopsia diagnóstica el patrón sólido de la lesión, el mayor tamaño tumoral y la localización exofítica del mismo ¹¹⁹.

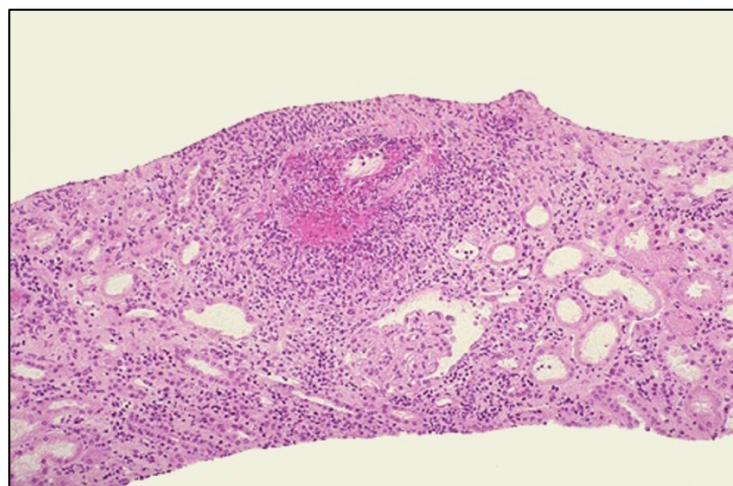


Figura 15. Cilindro de biopsia renal en microscopía óptica, tinción hematoxilina-eosina 10x.

Un metaanálisis reciente de Marconi et al ¹²⁰ analiza la eficacia y complicaciones de la biopsia renal incluyendo 57 artículos y un total de 5228 pacientes. Entre los datos obtenidos son de destacar: la altísima sensibilidad y especificidad obtenidas (99,1% y 99,7%) para la detección de malignidad, la concordancia del 90,3% entre la histología de la biopsia y la del espécimen tras la cirugía parcial o radical y la escasa potencia a la hora de determinar el grado tumoral (62,5%).

La biopsia con aguja gruesa de lesiones quísticas complejas aporta escasa información salvo en los casos en los que existan polos sólidos y éstos se biopsien ¹²¹. Sin embargo, ésta, combinada con la punción aspiración con aguja fina sí parece aportar información valiosa para su caracterización ¹²².

A pesar de todo lo expuesto, hasta un 8% de las lesiones biopsiadas pueden arrojar resultados histológicos no concluyentes ¹²⁰. La repetición de la

biopsia puede ser una opción (junto con el abordaje quirúrgico) siendo éstas positivas hasta en un 83-100% de los casos ¹¹⁹.

En cuanto a las comorbilidades de la técnica, el metaanálisis de Marconi ¹²⁰ pone de manifiesto que se trata de una técnica segura que produce complicaciones fundamentalmente en forma de hematomas capsulares/perinéfricos (hasta un 4,3% de los casos) siendo normalmente autolimitados. Los sangrados significativos representan un número escaso (hasta 0,7% del total) del total de complicaciones, pudiendo llegar a ser más frecuentes y graves cuando se llevan a cabo biopsias de lesiones hiliares y cercanas a vasos renales mayores ¹²³.

1.5.4.3 Otras técnicas

El papel de la **arteriografía renal** (*Figura 16*) en el diagnóstico de los tumores renales antiguamente era relevante para valorar lesiones hipervasculares o para conocer la anatomía vascular renal previo a cirugía. Hoy en día, con el desarrollo de la TAC con fase arterial y realizando posteriores reconstrucciones tridimensionales, los urólogos pueden tener referencias anatómicas muy precisas que ayuden en la cirugía evitando realizar un proceso invasivo como la arteriografía y evitando así sus complicaciones. Recientemente, mediante el empleo de impresoras 3D somos incluso capaces de realizar réplicas anatómicas muy precisas y a menudo útiles en la planificación quirúrgica. De igual manera, estos modelos 3D puede emplearse en la consulta para la mejor comprensión de su patología por parte del paciente previo al tratamiento ¹²⁴.

El papel de la arteriografía hoy en día destaca más a la hora de hablar del tratamiento de ciertos tumores renales como el angiomiolipoma, el manejo de traumatismos o sangrados renales iatrogénicos o el tratamiento paliativo de tumores renales sintomáticos en pacientes con mucha comorbilidad no candidatos a cirugía electiva ¹²⁵.

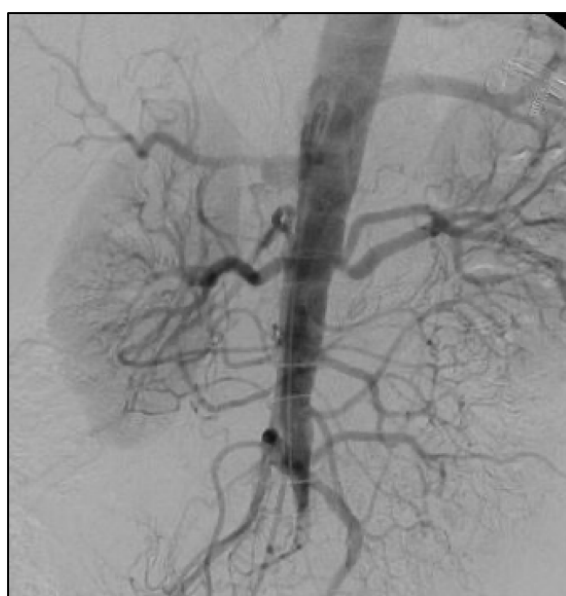


Figura 16. Arteriografía renal.

Lo mismo ocurre actualmente con la **cavografía** (*Figura 17*). Su utilidad diagnóstica es muy escasa dada la ya mencionada elevada especificidad y sensibilidad de técnicas como la TAC con contraste o la RMN a la hora de valorar el compromiso venoso de tumores renales ³⁸. Sí que parece mantener su utilidad a la hora de realizar maniobras como la implantación de filtros de vena cava inferior profilácticos en pacientes con tumores renales que vayan a ser intervenidos con el fin de reducir el riesgo de tromboembolismos pulmonares perioperatorios ¹²⁶.

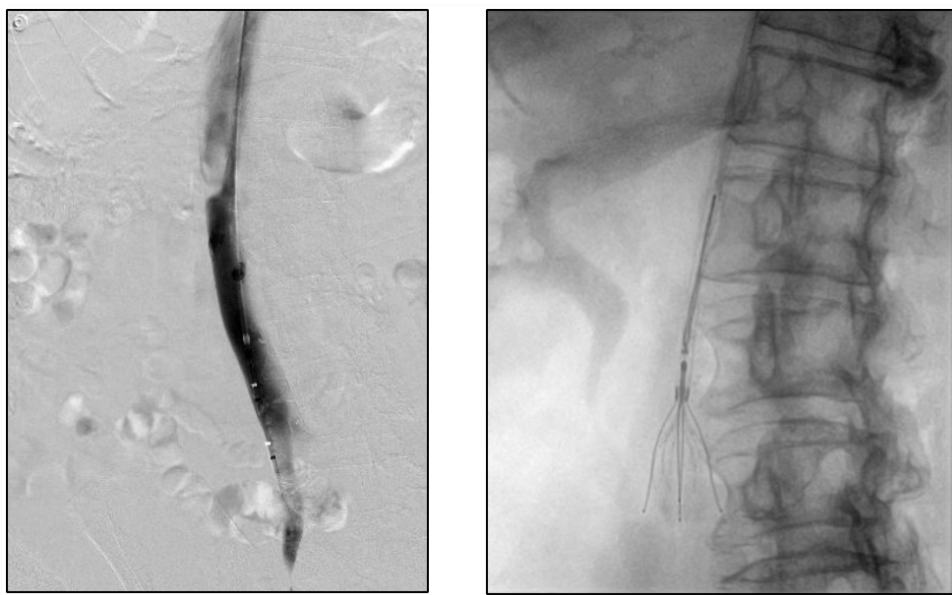


Figura 17. Cavografía para colocación de filtro de vena cava.

Existen ciertas situaciones en las que la valoración de la función renal diferencial puede ser de utilidad mediante el empleo de **renogramas/renogramas diuréticos** ¹²⁷:

- Cuando existe un deterioro de la función renal previo al diagnóstico de la masa renal.
- Cuando la función renal puede ser relevante, aún en presencia de función renal normal, por tratarse de pacientes monorrenos, con tumores múltiples o con afectación bilateral.

La utilidad del **PET TAC** en el cáncer renal, sin embargo, parece escasa tanto en el diagnóstico como en el seguimiento ^{92 128}.

1.5.5 Estadificación del CCR

La Tumour Node Metastasis (TNM) es la clasificación que se recomienda hoy en día para su uso clínico. No obstante, a medida que se va

conociendo más a cerca de la evolución, biología e histología de estos tumores, esta clasificación, como muchas otras, ha precisado revisiones y validaciones posteriores ^{129 130 131 132}.

Actualmente dicha clasificación queda resumida de la siguiente forma ³⁸:

T – Tumor primario

TX No se puede valorar el tumor primario

T0: No hay evidencia de tumor primario

T1: Tumor < 7 cm en su diámetro mayor, limitado al riñón

T1a: Tumor < 4 cm

T1b : Tumor > 4 cm pero < 7 cm

T2: Tumor > 7 cm en su diámetro mayor, limitado al riñón

T2a: Tumor > 7 cm pero < 10 cm

T2b: Tumor > 10 cm limitado al riñón

T3: El tumor se extiende a venas renales mayores o tejidos perinéfricos pero no a la glándula suprarrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota.

T3a: El tumor se extiende por la vena renal o ramas segmentarias, o invade la grasa perirrenal o del seno renal (grasa peripélvica) pero no más allá de la fascia de Gerota.

T3b: El tumor se extiende a la vena cava inferior por debajo del diafragma.

T3c: El tumor se extiende a la vena cava inferior por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava.

T4: El tumor infiltra más allá de la fascia de Gerota (incluyendo afectación por contigüidad de la glándula adrenal ipsilateral).

N – Ganglios linfáticos regionales

NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser valorados

N0: No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales

N1: Metástasis en ganglio(s) regional(es).

M – Metástasis a distancia

M0: Sin metástasis a distancia

M1: Presencia de metástasis a distancia.

pTNM agrupamiento por estadios

Estadio I:	T1	N0	M0
Estadio II:	T2	N0	M0
Estadio III:	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Estadio IV:	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

A pesar de las revisiones sucesivas que se han ido realizando de esta clasificación, aún sigue habiendo cierta controversia con algunos aspectos:

- La subclasificación de los tumores T1 con un punto de corte en 4 cm puede no ser óptima a la hora de hablar de cirugía mínimamente invasiva con preservación de nefronas (nefrectomía parcial) ³⁸.

- El valor de la subclasificación de tumores T2 por tamaño ha sido cuestionada en algún trabajo ¹³³ al no demostrar su potencial como factor predictivo de mortalidad.

- La necesidad de separar el estadio pT3a según la afectación sea de la grasa perirrenal, del seno o vascular tras haber apuntado varios trabajos al hecho de que no parecen presentar los mismos pronósticos ^{134 135 136 137}.

- Parece existir cierta superposición en cuanto a los pronósticos de los estadios pT2b, pT3a, pT3c y pT4 ⁶⁴.

1.6 FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia global de todos los tipos de tumores renales a los 5 años ronda el 50%, dato que ha ido progresivamente aumentando, como ya se ha mencionado previamente, gracias al diagnóstico cada vez más precoz y la aparición en los últimos años de los tratamientos sistémicos con TKIs ^{8 9}.

Tras un tratamiento quirúrgico correcto del carcinoma renal localizado, durante el seguimiento hasta un 30% de los pacientes presentan recurrencia tumoral local y/o a distancia. Identificar factores pronósticos de mortalidad es importante a la hora de desarrollar protocolos individualizados de seguimiento, para aconsejar la mejor alternativa terapéutica al paciente y con el fin de indicar terapias sistémicas únicamente a pacientes con factores pronósticos adecuados evitando así la toxicidad en aquellos cuyo beneficio vaya a ser escaso ¹³⁸.

Se han publicado numerosos trabajos en forma de ensayos clínicos y análisis multivariantes retrospectivos buscando identificar los mejores marcadores pronósticos para esta enfermedad. En consecuencia, existen a disposición del urólogo varios modelos predictivos empleando unos u otros factores de riesgo con mayor o menor poder predictivo.

Clásicamente, los factores predictores han sido clasificados en: anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares. De ellos, los que parecen tener un mayor nivel de evidencia son: los anatómicos y los histológicos ¹³⁸.

1.6.1 Factores pronósticos de supervivencia anatómicos.

Para la valoración de los factores anatómicos se lleva empleando desde hace décadas la ya mencionada clasificación TNM con sus sucesivas revisiones, siendo en la actualidad la recomendada por las guías clínicas europeas ³⁸. En ella se valoran diversos factores pronósticos de supervivencia como el tamaño tumoral, la afectación vascular, de la vía urinaria, de la grasa y glándula suprarrenal ipsilateral o la infiltración de la fascia de Gerota (**Clasificación T**); la afectación de ganglios linfáticos regionales (**Clasificación N**) o la afectación metastásica a distancia (**Clasificación M**). De forma general, en todos los tipos de carcinomas renales, el pronóstico empeora según aumentan las 3 clasificaciones ¹³⁹.

Por la especial relación con el presente trabajo destacaremos el debate actual en relación con las variantes tumorales incluidas dentro del estadio pT3a. En el trabajo de Guo et al ¹³⁷ analizan 1869 pacientes con carcinoma renal de células claras tratados mediante nefrectomía radical en estadio pT3aN0M0. En él, demuestran que la supervivencia de estos pacientes varía de forma significativa según el nivel de afectación tumoral (grasa perirrenal, grasa sinusal o afectación venosa) sugiriendo una modificación en la clasificación TNM separando estos pacientes que actualmente están incluidos en el mismo estadio T.

1.6.2 Factores pronósticos de supervivencia histológicos.

Los factores pronósticos histológicos analizados hasta la fecha en el carcinoma renal incluyen: el grado tumoral, el subtipo histológico, la diferenciación sarcomatoide, la invasión microvascular, la necrosis tumoral y la afectación de la vía urinaria ^{140 141}.

Como ya se mencionó en el apartado 1.4, para la valoración del **grado nuclear** se ha utilizado clásicamente la clasificación de Fuhrman ⁵². Dicha clasificación está sujeta a una importante variabilidad inter e intraobservador. No obstante, a pesar de ello, sigue siendo un factor pronóstico independiente de supervivencia ¹⁴². A pesar de que las nuevas clasificaciones simplificadas como la de la ISUP/WHO ⁴⁷ pueden llegar a ser igual de precisas a la hora de establecer pronósticos, aún deben ser validadas para formar parte de sistemas y nomogramas pronósticos con un nivel de evidencia mayor.

De forma general, a mayor grado nuclear, peor pronóstico teniendo en cuenta que las variantes con diferenciación sarcomatoide se suelen asociar a grados nucleares altos.

Es importante destacar además que el sistema de valoración del grado nuclear de Fuhrman no debe emplearse a la hora de clasificar tumores renales de estirpe cromófoba por presentar peculiaridades histológicas que hacen que ésta no sea valorable¹⁴³. Por esta razón, se han planteado alternativas como la

de Ohashi et al ¹⁴⁴ que emplean una clasificación dicotómica en alto/bajo grado entre otros factores pronósticos.

Actualmente se entiende que el carcinoma de células renales comprende un amplio abanico de tumores que tienen su origen en anomalías genéticas que expresan características morfológicas únicas. Dicha variabilidad se ha plasmado en la reciente revisión de las familias histológicas tumorales renales de la OMS/ISUP ^{46 138}. No obstante, la aparición de estas nuevas entidades más raras aún, tiene pendiente demostrar su implicación a nivel pronóstico.

De forma general, parece claro que las **variantes histológicas** derivadas de túbulos colectores, así como las inclasificables son las que presentan los peores pronósticos. Si nos centramos globalmente en los 3 subtipos más frecuentes, el orden decreciente en cuanto a supervivencia sería: variante cromófoba > variante papilar > variante células claras. No obstante, estas diferencias en supervivencia no son tan evidentes una vez que se realiza un ajuste por estadio tumoral ¹⁴⁵.

En un estudio de cohortes de 1943 pacientes ¹⁴⁶ con carcinoma renal de células claras y carcinoma renal papilar (tipos I y II) no metastásicos, se observó que el subtipo I del carcinoma papilar presentaba datos de supervivencia significativamente mejores que la variante de células claras que a su vez presentaba cifras mejores que la variante papilar tipo II.

Las diferencias observadas en los dos subtipos de carcinomas papilares pueden explicarse, como ya se ha mencionado, por el hecho de que están compuestos por una subfamilia representada por tumores en su mayoría de alto grado con gran facilidad para producir metástasis ⁵⁰. Por esta razón y por el hecho de que ambas subfamilias presentan características histopatológicas e inmunohistoquímicas parcialmente superponibles ¹⁴⁷, se ha sugerido utilizar el grado nuclear mejor que el subtipo histológico en los tumores papilares como factor pronóstico de supervivencia¹⁴⁸.

En referencia a la **invasión microvascular**, un metaanálisis reciente con 14946 pacientes reveló un riesgo entre 2 y 3 veces mayor de presentar recurrencia, metástasis y peor mortalidad cáncer específica en pacientes que presentaban este hallazgo en las piezas de anatomía patológica ¹⁴⁹. No obstante, aún sigue pendiente de definir claramente el concepto de invasión microvascular y la diferenciación de ésta de la afectación macrovascular.

La **necrosis coagulativa**, que aparece como consecuencia de un crecimiento discordante respecto al aporte vascular que reciben ciertos tumores agresivos, se ha correlacionado con tumores de mayor tamaño, con mayor estadio TNM, mayor invasión vascular, mayor grado tumoral y peores tasas de supervivencia ¹⁵⁰. Típicamente este hallazgo se informa en forma de variable dicotómica (presencia/ausencia), no obstante, se ha sugerido la superioridad pronóstica si se hace de forma cuantitativa de acuerdo a su extensión ¹⁵¹.

1.6.3 Factores pronósticos de supervivencia clínicos.

Como en muchas otras patologías oncológicas existen ciertos factores clínicos predictores de supervivencia que se incluyen en los modelos predictivos y nomogramas.

El **estado basal del paciente** (Performance Status), los síntomas locales en forma de dolor, hematuria o sensación de masa abdominal y la caquexia representan predictores de mala evolución tras el tratamiento ^{152 153} ¹⁵⁴. Así, presentar un ECOG>0 al diagnóstico implica un riesgo relativo de mortalidad de 3,66. De igual manera, si un paciente con enfermedad localizada debuta con sintomatología al diagnóstico, tiene un riesgo relativo de mortalidad 1,5 veces mayor que los asintomáticos¹⁵⁵. Cuando dicha sintomatología al diagnóstico es sistémica (síndrome tóxico, síndrome febril...), dicho riesgo asciende a 2,7 ¹⁵⁶.

La obesidad, que como se ha comentado representa un factor de riesgo de aparición de tumores renales, también se ha relacionado con el pronóstico. En un estudio coreano de cohortes, la obesidad se comportó como factor protector en pacientes varones mientras que actuó como factor de mal pronóstico en mujeres ¹⁵⁷ con cáncer renal no metastásico.

La diabetes, en estudios recientes ¹⁵⁸, parece haber demostrado cierta utilidad pronóstica en pacientes con tumores T1 y 2 al presentar cifras de supervivencia libre de recidiva (1,5 años vs 2,6 p=0,004) y supervivencia global (4,1 años vs 5,8 p<0,001) peores que los pacientes sin diabetes.

En cuanto a **parámetros analíticos** con utilidad pronóstica destacan: la anemia ^{159 160}, los niveles de albúmina disminuidos, la trombocitosis ¹⁶¹, la ratio neutrófilo/linfocito elevado y los niveles de PCR elevados ¹⁶² como factores predictores de mal pronóstico.

Estos parámetros, cabe destacar que se han estudiado especialmente en pacientes que van a recibir tratamientos sistémicos tanto en la era de las interleucinas como en la de los modernos antiangiogénicos, siendo su utilidad en pacientes con enfermedad localizada más controvertida.

La ratio **neutrófilo-linfocito**, junto con alguna de sus variantes recientemente propuestas como la ratio plaquetas-linfocitos o el hemoglobina-plaquetas, es uno de los parámetros más estudiados en la actualidad por su buen desempeño a la hora de establecer pronósticos en otras patologías oncológicas como el carcinoma urotelial ¹⁶³. Son numerosos los trabajos ^{164 165} que apoyan su utilización como herramienta pronóstica de supervivencia cáncer específica, libre de recidiva y global, en pacientes con carcinoma renal tanto metastásico como localizado. No obstante, aún son necesarios más estudios para poder generalizar la recomendación de su uso sistemático.

Otros parámetros analíticos como los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) ¹⁶⁶, fosfatasa alcalina ¹⁶⁷ o fibrinógeno ¹⁶⁸, que en algún momento se han relacionado igualmente con el pronóstico, han arrojado

resultados dispares que no permiten considerarlos buenos predictores a día de hoy.

1.6.4 Factores pronósticos de supervivencia moleculares.

En la actualidad, son muchos los marcadores moleculares identificados en el cáncer renal. Se trata, en la mayoría de los casos, de moléculas halladas a raíz del estudio de las vías implicadas en la carcinogénesis renal y muchas de ellas únicamente las encontramos mencionadas en trabajos aislados describiendo su existencia.

Desgraciadamente, ninguno de ellos ha logrado, por el momento, mejorar la información aportada por los sistemas pronósticos más empleados en la actualidad. Adicionalmente, no existe prácticamente validación externa para ninguno de ellos y es por ello que actualmente las guías de la Asociación Europea de Urología ³⁸ no recomiendan su utilización rutinaria en la práctica clínica habitual.

Lorente et al ¹⁶⁹ en su revisión sistemática realizan un resumen de los principales estudios relacionados con los factores pronósticos moleculares más importantes (Figura 18):

Factor pronóstico molecular	N.º artículos	N.º pacientes incluidos	Conclusiones	Utilidad
VHL	2	634, 312	Factor pronóstico favorable	Requiere pruebas de genética molecular para detectar mutaciones
HIF	2	135, 136	Aumento de HIF1 α nuclear o HIF2 α citoplasmático peor pronóstico	No aplicabilidad en práctica clínica habitual
CAIX	6	903, 730, 139, 135, 100, 321	No factor pronóstico	No aplicable
VEGF	5	903, 496, 65, 138, 120	No factor pronóstico	No aplicable
Proteína ribosomal S6	1	375	Factor pronóstico desfavorable	No aplicable a todos los subtipos de carcinoma renal
Proteína cinasa B	1	375	Factor pronóstico desfavorable ratio núcleo/citoplasma	No aplicabilidad en práctica clínica habitual
Homólogo de fosfatasa y tensina	3	375, 135, 176	Factor pronóstico desfavorable	Útil únicamente en carcinoma de estirpe no célula clara
Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3	2	369, 213	Factor pronóstico desfavorable	Útil en carcinoma de células claras en pacientes con enfermedad localizada, difícilmente aplicable en práctica clínica habitual
KI-67	2	176, 224	Factor pronóstico desfavorable	No aplicabilidad en práctica clínica habitual
STAT3	2	98, 48	Factor pronóstico desfavorable	No aplicabilidad en práctica clínica habitual
PD1-L	3	296, 129	Se relaciona con peor pronóstico, pero escasa correlación	Diana terapéutica, no factor pronóstico

CAIX: anhidrasa carbónica α ; HIF: hipoxia inducible factor; PD1-L: programmed death cell 1 ligand; STAT3: signal transducer and activator of transcription 3; VEGF: vascular endotelial grow factor; VHL: von Hippel Lindau.

Figura 18. Principales estudios sobre factores pronósticos moleculares en cáncer renal.

La utilidad de la inmunoterapia en el manejo del cáncer renal metastásico es una realidad cada vez más patente hoy en día. La información que se ha ido recabando sobre la actividad de la cascada de citoquinas, así como sobre el bloqueo de moléculas inhibidoras de la inmunidad como el PD-L1 ha abierto nuevas vías terapéuticas prometedoras ¹⁷⁰ y ha aumentado el interés en obtener factores pronósticos relacionadas con ellas. En un reciente metaanálisis de Wang et al ¹⁷¹ se estableció la correlación entre la expresión de esta última molécula con un peor pronóstico asociándose también dicha expresión a características clínico-patológicas agresivas.

Se trata, por tanto, de un campo en continuo desarrollo con cada vez más evidencia a nivel cromosómico gracias a los estudios de asociación

genómica (GWAS), el estudio de los miRNA, los SNPs y los análisis de metilación génica^{172 173 174}. Existen incluso iniciativas colaborativas entre numerosos centros a nivel mundial en busca de regiones genómicas de riesgo que permitirán afinar mucho más el pronóstico individualizado de los pacientes con cáncer renal ¹⁷⁵.

1.6.5 Modelos pronósticos.

El objetivo a la hora de identificar todos estos factores pronósticos es, en definitiva, desarrollar modelos pronósticos y nomogramas que nos permitan caracterizar el riesgo de progresión, recidiva y supervivencia. Como plantean Lorente et al ¹⁶⁹ en su revisión, podemos clasificar estos modelos en 2 grandes grupos:

- Modelos de recurrencia/supervivencia en pacientes no metastásicos tras nefrectomía con intención curativa.
- Modelos de supervivencia/progresión en pacientes metastásicos sometidos a terapias sistémicas.

1.6.5.1 Modelos de recurrencia/supervivencia en pacientes no metastásicos tras nefrectomía con intención curativa.

Existen multitud y cada uno de ellos presenta sus fortalezas y debilidades. Por ello, no existe actualmente una recomendación clara sobre cuál utilizar en la práctica clínica diaria. En la Tabla 4 representada más abajo, se resumen las principales características de los más empleados:

Autores	Endpoint valorado	N	Variables utilizadas	Observaciones
Kattan et al 176	Riesgo de recidiva a 5 años	601	<ul style="list-style-type: none"> - Clínica - Factores histopatológicos - T de 1997 - Tamaño tumoral 	<ul style="list-style-type: none"> - Histología: Células claras, papilar y cromóforo. - No discrimina tipo de recidiva - Pacientes con enfermedad localizada.
Sorbellini et al 177	Riesgo de recidiva a 5 años	701	<ul style="list-style-type: none"> - Tamaño tumoral - TNM 2002 - Grado Fuhrman - Presencia de necrosis - Invasión vascular - Sintomatología 	<ul style="list-style-type: none"> - Histología: Células claras - Pacientes con enfermedad localizada.
UISS 178 179 180	Supervivencia global a 5 años	661 (2001) 814 (2002)	<ul style="list-style-type: none"> - pTNM de 1997 - Grado de Fuhrman - ECOG 	<ul style="list-style-type: none"> - 3 grupos de riesgo: bajo, intermedio, alto. - Pacientes con enfermedad localizada. - Histología: células claras, papilar y cromóforo.
Leibovich 181	Supervivencia libre de recidiva a 10 años	1671	<ul style="list-style-type: none"> - TNM de 2002 - Tamaño tumoral. - Grado de Fuhrman. - Presencia de necrosis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedad localizada. - Histología de células claras
SSIGN 182	Supervivencia cáncer específica	1801	<ul style="list-style-type: none"> - pTNM 1997 - Tamaño tumoral. - Grado de Fuhrman. - Presencia de necrosis. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedad localizada. - Histología de células claras
Karakiewicz 183	Supervivencia cáncer específica a 1,2,5 y 10 años	2530	<ul style="list-style-type: none"> - pTNM de 2002 - Tamaño tumoral. - Grado de Fuhrman. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes con enfermedad localizada. - Histología: células claras, papilar y

			<ul style="list-style-type: none"> - Subtipo histológico. - Síntomas locales. - Edad - Sexo 	cromóforo.
--	--	--	---	------------

Tabla 4. Modelos predictivos de recurrencia/supervivencia en pacientes no metastásicos tras nefrectomía.

El objetivo de todos ellos es lograr predecir con la mayor fiabilidad posible el pronóstico de los pacientes que son sometidos a tratamientos curativos por cáncer renal en base a diferentes variables predictoras. Se han publicado numerosos estudios ^{184 185 186 187 188 189} de validación y comparando muchos de ellos sin poder sacar, a día de hoy, conclusiones robustas sobre el más fiable para emplear en el día a día.

El modelo mencionado de Karakievicz ¹⁸³ parece haber demostrado en un estudio reciente ¹⁸⁶ cierta superioridad frente a los de Kattan, Sorbellini y Leibovich a la hora de predecir la supervivencia en pacientes con carcinoma renal localizado tras validarse retrospectivamente en 390 paciente intervenidos con una mediana de seguimiento de 65 meses.

A pesar de la falta de consenso sobre cual puede ser el modelo que mejor estime la evolución de estos pacientes, sí que se puede afirmar que pueden ser útiles en casos concretos ayudando a la toma de decisiones y mejorando el seguimiento de algunos pacientes siempre que sean aplicados de forma cuidadosa y teniendo en cuenta sus limitaciones.

1.6.5.2 Modelos de supervivencia/progresión en pacientes metastásicos sometidos a terapias sistémicas.

En este apartado son de destacar 2 estudios principalmente.

Por un lado, tras demostrarse la efectividad de sunitinib frente al interferón alfa en el tratamiento de pacientes con cáncer renal metastásico, Motzer et al ¹⁹⁰ propusieron un nomograma basándose en variables clínicas pretratamiento para predecir la supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con esta molécula. En su nomograma se incluyeron las siguientes variables:

- Niveles corregidos de calcio sérico.
- Número de metástasis.
- Nivel de hemoglobina.
- Presencia de metástasis pulmonares o hepáticas.
- Trombocitosis.
- ECOG
- Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento.
- Niveles séricos de fosfatasa alcalina.
- Niveles séricos de lactato deshidrogenasa.

Posteriormente Heng et al ¹⁹¹ realizaron un estudio similar, pero en esta ocasión sobre pacientes metastásicos tratados en primera o segunda línea con anti-VEGF. En él, actualizaban los criterios de Motzer añadiendo el recuento plaquetario y los neutrófilos como factores predictores y proponiendo 3 grupos de riesgo según el número de factores de riesgo presentes (riesgo bajo: ningún factor; riesgo intermedio: 1-2 factores y riesgo alto: ≥ 3 factores).

Actualmente estos modelos han evolucionado y han pasado a ser más conocidos como el del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) y el del International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium (IMDC) y son los más empleados a la hora de valorar pacientes candidatos a tratamiento sistémico:

Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento sistémico <1 año	Sí =1 puntos	No = 0 puntos
Hemoglobina inferior al límite normal: - Hombres(normal): 13,5-17,5 d/dL - Mujeres(normal): 12,0-15,5 d/dL	Sí =1 puntos	No = 0 puntos
Calcio sérico >10mg/dL (>2,5 mmol/L)	Sí =1 puntos	No = 0 puntos
LDH > 1,5x el límite normal. (Normal 140 U/L)	Sí =1 puntos	No = 0 puntos
Performance status <80% (Karnofsky)	Sí =1 puntos	No = 0 puntos

Figura 19. Modelo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center MSKCC

Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento sistémico <1 año	Sí =1 puntos	No = 0 puntos
Hemoglobina inferior al límite normal (12 g/dL)	Sí =1 puntos	No = 0 puntos
Calcio sérico corregido > límite normal (>8,5-10,2 mg/dL)	Sí =1 puntos	No = 0 puntos
Neutrófilos > límite normal. (2,0-7,0x10 ⁹ /L)	Sí =1 puntos	No = 0 puntos
Plaquetas > límite normal. (150.000-400.00/μL)	Sí =1 puntos	No = 0 puntos
Performance status <80% (Karnofsky)	Sí =1 puntos	No = 0 puntos

Figura 20. Modelo pronóstico del International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium (IMDC)

En la actualidad, los modelos que gozan de mayor aceptación a nivel global son el de Karakiewicz, en pacientes con enfermedad localizada post-nefrectomía y los factores pronósticos de Heng (IMDC) para pacientes metastásicos ¹⁶⁹.

El papel que desempeñarán los recientes avances para la detección de factores pronósticos moleculares en la aparición de nuevos nomogramas o en la actualización de los ya existentes aún está por definir. Hasta la fecha, ninguno de los estudiados ha logrado incrementar de forma significativa el valor predictivo de los modelos existentes y la mayoría no tienen aún validación externa. Por eso las actuales guías de la Asociación Europea de Urología no recomiendan su uso sistemático ³⁸.

1.7 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER RENAL:

El tratamiento curativo del cáncer renal no metastásico tradicionalmente es la cirugía. A lo largo de la historia, dicha cirugía ha ido evolucionando desde la cirugía radical abierta clásica hasta las más modernas técnicas mínimamente invasivas con cirugías parciales con preservación de nefronas laparoscópicas y asistidas por robot, o los tratamientos ablativos mediante radiofrecuencia o crioterapia.

A continuación, se comentan los aspectos más importantes relacionados con la cirugía en el cáncer renal en los estadios localizados en base a los objetivos de esta tesis.

1.7.1 Nefrectomía radical.

La primera nefrectomía radical documentada la llevó a cabo el Dr. Simon en el año 1869. Langenbuch realizó la primera secundaria a tumor renal en 1875 ¹⁹² y durante esa década se realizaron un total de 28 nefrectomías

radicales con cifras de mortalidad en torno al 64%. Estos datos llevaron, como no podía ser de otra manera, a que la técnica ganase más detractores que adeptos. No fue hasta la aparición de la antisepsia quirúrgica que los resultados comenzaron a ser más esperanzadores, bajando la mortalidad a un 24% tras 219 nefrectomías entre los años 1880-1884. Fue, a partir de entonces, cuando fue recobrando cierto interés en la comunidad quirúrgica ¹⁹³.

Las primeras series de nefrectomías radicales abiertas se llevaron a cabo a través del acceso por lumbotomía por considerarse más seguro. En 1876 Kocher se vio obligado a realizar un abordaje transperitoneal para extirpar una masa renal de gran tamaño demostrando así la viabilidad del mismo. Fueron muchos los cirujanos que vieron en dicho acceso una ventaja, ya que permitía valorar el riñón contralateral en el mismo acto. Posteriormente este acceso fue quedando relegado a los casos de tumores de mayor tamaño ante la aparición de la endourología que permitía cateterizar los riñones contralaterales facilitando su valoración preoperatoria sin necesidad de acceder vía transperitoneal ¹⁹³.

Desde entonces la mortalidad de la nefrectomía fue disminuyendo progresivamente y a principios del siglo XX se observaron las primeras diferencias significativas en la mortalidad obtenida por cirujanos generales ¹⁹⁴ frente a urólogos especializados en cirugía renal ¹⁹⁵.

También se observó que la nefrectomía radical como tratamiento de los tumores renales presentaba mayor mortalidad que cuando la causa era no tumoral. La mortalidad variaba desde un 50% (Squier, 1909) a un 11%

(Braasch, 1913). Incluso posteriormente, en el año 1920, Hyman ¹⁹⁶ seguía presentando datos con mortalidad entre un 23% y un 37%. Entre las posibles causas se plantearon: el shock producido por la liberación de toxinas al torrente sanguíneo secundarias a la manipulación necesaria para la extirpación de grandes tumores, así como la hemorragia importante que se producía con relativa frecuencia.

Comenzaron a documentarse también las primeras muertes por tromboembolismo pulmonar y este hecho, junto al análisis realizado de las piezas de nefrectomía y al estudio de las autopsias, permitió comprender mejor el comportamiento de ciertos tumores en relación con su capacidad para invadir el árbol vascular ¹⁹⁷.

Fue en 1903 cuando Gregoire ¹⁹⁸ sentó las primeras bases de la nefrectomía radical tumoral estableciendo que ésta debía realizarse mediante resección en bloque del riñón incluyendo: la grasa perirrenal, la glándula suprarrenal y los ganglios linfáticos regionales.

La primera vez que se plantea la nefrectomía radical como tratamiento curativo del cáncer renal localizado fue en 1969 por parte de Robson ¹⁹⁹. En su trabajo, presentaron los resultados de 88 pacientes tratados mediante nefrectomía radical abierta entre los años 1949 y 1964 con un seguimiento de entre 3 y 15 años. En él, se desarrolla un análisis exhaustivo sobre estancia media, complicaciones y resultados oncológicos sentando, en definitiva, las bases del tratamiento quirúrgico del cáncer renal. Destacaron igualmente lo que ellos creyeron por aquel entonces que eran los 3 factores pronósticos fundamentales para el éxito oncológico a largo plazo en estas cirugías: la

ligadura precoz de arteria y vena renales, la escisión radical de la grasa perirrenal incluida en la fascia de Gerota y la realización de linfadenectomía. También fue el primero en relacionar la supervivencia con la extensión y el grado tumorales.

Sin duda, todos estos planteamientos podrían considerarse correctos si se adecúan al momento histórico en el que se encontraban, en el cual los pacientes se diagnosticaban con tumores de gran tamaño con sintomatología local intensa.

Actualmente, con más o menos modificaciones técnicas, la nefrectomía radical, en cualquiera de sus modalidades, secundaria a tumores renales sigue respetando los principios generales estipulados por Robson primando el control del pedículo vascular de forma precoz con resección en bloque del riñón junto con la grasa perirrenal.



Figura 21. Nefrectomía radical derecha abierta.

No obstante, la **resección de la glándula suprarrenal**, que inicialmente se postulaba como necesaria en todos los casos, parece demostrado que no presenta beneficios en términos de supervivencia global y dado que en un porcentaje muy elevado de los casos la descripción histológica de la pieza acaba siendo benigna ²⁰⁰. Actualmente las guías de la Asociación Europea de Urología recomiendan la adrenalectomía durante la nefrectomía radical únicamente en los casos en los que, o bien en base a las técnicas de imagen preoperatorias, o bien en base a los hallazgos intraoperatorios exista una sospecha de que ésta pueda estar afectada por la tumoración ³⁸ ya que el criterio clásico que recomendaba su realización en tumores grandes de polo superior no parece haber demostrado ser del todo fiable ²⁰⁰.

Lo mismo ocurre con la **linfadenectomía** asociada a la nefrectomía. Al inicio, al igual que ocurría con la adrenalectomía, se consideraba obligada. Actualmente, la decisión sobre si realizarla o no, así como su extensión, en los casos de pacientes sin claros ganglios patológicos en las pruebas de imagen prequirúrgicas (cN0) es controvertida, ya que se ha visto que menos del 20% de los ganglios cN+ finalmente acaban siendo positivos para malignidad en el análisis histopatológico ²⁰¹ y que no existen claros beneficios oncológicos tras su realización, incluso en tumores de alto riesgo ²⁰².

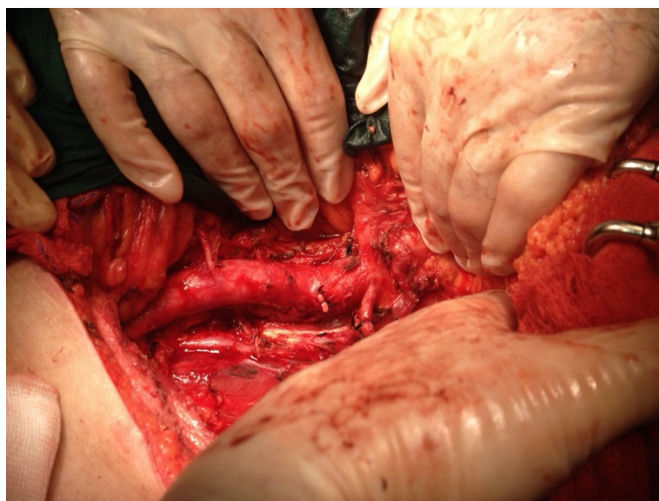


Figura 22. Linfadenectomía vía abierta tras nefrectomía radical.

Es de destacar que, actualmente, se están llevando a cabo investigaciones en relación con la utilidad del ganglio centinela en estos tumores ^{203 204} con resultados aún poco esperanzadores.

Por todo ello, las guías de la EAU recomiendan la realización de linfadenectomía únicamente en pacientes con factores clínicos desfavorables, incluyendo un diámetro tumoral grande, destacando que únicamente se le puede atribuir utilidad a la hora de estadificar a los pacientes, con un beneficio oncológico aún por demostrar ³⁸.

Hoy en día, el acceso a la nefrectomía radical ha evolucionado, como ha ocurrido con prácticamente todas las cirugías, hacia la mínima invasión, quedando el abordaje abierto (a través de cualquiera de sus accesos) relegado a casos con tumores de gran tamaño, localmente avanzados, con afectación de vena cava o para rescatar cirugías mínimamente invasivas durante las cuales se produce alguna complicación mayor que obligue a cambiar el acceso.

1.7.2 Nefrectomía parcial frente a nefrectomía radical.

Las indicaciones de la nefrectomía radical en sus inicios iban desde la litiasis, la hidronefrosis congénita o adquirida, pasando por los abscesos renales, las fístulas urinarias o los tumores. Muchas de estas patologías a menudo afectaban únicamente a una parte del riñón y la extirpación completa del mismo a menudo se planteaba innecesaria. En 1887 Czerny realizó la primera nefrectomía parcial programada a un paciente de 30 años con un angiosarcoma ²⁰⁷.

Las principales preocupaciones cuando comenzaron a realizarse estas cirugías iban desde la posibilidad de tener que enfrentarse a hemorragias no controlables, pasando por la incertidumbre sobre cómo actuarían los mecanismos de reparación tisular a nivel renal tras una agresión como esta cirugía, o la incógnita de cuánta masa renal funcionante era necesaria para mantener una función renal compatible con la vida. Los primeros en estudiar todos estos aspectos fueron Thiriar en 1888 y Bardenheuer en 1891 ²⁰⁵.

Posteriormente esta técnica cayó en el ostracismo al publicarse las primeras series con importantes tasas de mortalidad secundarias a sangrados diferidos postquirúrgicos, fístulas urinarias persistentes, infecciones, atrofas renales secundarias, shocks, uremias... muchas de ellas motivadas por las indicaciones poco cuidadosas, dado que llegaron a operarse incluso tuberculosis renales mediante nefrectomías parciales con resultados catastróficos.

Más adelante Goldstein y Abeshouse ²⁰⁶ presentaron su serie de nefrectomías parciales concluyendo con su trabajo que todos los tumores renales pequeños y los de mediano tamaño situados en los polos renales podrían ser extirpados mediante nefrectomía parcial si fuese necesario, estando esta técnica contraindicada en casos en los que el riñón contralateral fuese sano.

Dicha afirmación se modificó en 1950 cuando Vermooten sembró lo que probablemente sería el germen de la moderna cirugía de preservación de nefronas al afirmar que: “existen ciertas instancias en las que, por el bien del paciente, no es prudente realizar una nefrectomía radical incluso en presencia de enfermedad maligna creciendo en el riñón. La pregunta es, sin embargo, si la nefrectomía parcial puede estar justificada cuando el riñón contralateral es normal. Yo me inclino a pensar que sí”. Realizó, por aquel entonces, una nefrectomía parcial en una mujer con un tumor renal de 10 cm con un riñón contralateral normal ²⁰⁷.

Sus afirmaciones no fueron muy bien recibidas por la comunidad científica hasta tal punto que los libros publicados entre 1937 y 1970 ni siquiera mencionan la nefrectomía parcial ²⁰⁷.

No fue hasta los años 70 cuando Puigvert (1976) Novick (1977) y posteriormente Marberger retomaron la idea de que no parecía muy sensato extirpar un riñón sano afectado únicamente por una lesión única tumoral aún en presencia de un riñón contralateral sano ²⁰⁷.

Finalmente, y gracias al conocimiento adquirido en las últimas décadas en cuanto a la anatomía vascular renal, mejoras en las técnicas quirúrgicas, el descubrimiento de los beneficios de la hipotermia renal, y el aumento del número de masas renales pequeñas diagnosticadas gracias a la mejora de las técnicas diagnósticas, la nefrectomía parcial fue abriéndose paso hasta ser considerada en la actualidad por las guías de la Asociación Europea de Urología el tratamiento de elección para los tumores renales en un estadio T1 cuando técnicamente sea posible ³⁸.

1.7.2.1 Resultados oncológicos de la nefrectomía parcial frente a la nefrectomía radical.

Actualmente la evidencia acumulada sobre la seguridad oncológica de la nefrectomía parcial frente a la nefrectomía radical se basa, en su mayor parte, en estudios retrospectivos con cohortes heterogéneas y a menudo limitados en el número de pacientes incluidos ²⁰⁸.

El principal miedo en relación con la seguridad oncológica de esta técnica radica en el riesgo de realizar una resección incompleta obteniendo márgenes positivos en la anatomía patológica. Dicho hallazgo se estima que ocurre en un 2-8% de las nefrectomías parciales efectuadas ²⁰⁹ y es más frecuente en cirugías que se realizan en pacientes monorrenos o con tumores bilaterales y en aquellos con características patológicas adversas (pT2a, pT3a, grados III y IV) ²¹⁰. Lo que no está del todo claro es sí la presencia de márgenes quirúrgicos positivos se traduce necesariamente en un mayor riesgo

de metástasis o de una menor supervivencia cáncer específica ya que existen estudios con resultados contradictorios ^{211 212} y dado que existe evidencia de que tener márgenes negativos no garantiza la ausencia de recurrencia local ²¹³.

Solo existe un ensayo clínico aleatorizado ²¹⁴ que incluye pacientes con tumores de tamaño <5 cm que demuestra una supervivencia cáncer específica comparable entre ambas técnicas. No obstante, en él se destaca el hecho de que la cirugía parcial preserva mejor la función renal postquirúrgica, lo que podría llevar a una disminución en el número de patologías cardiovasculares que se desarrollan a lo largo de la vida de estos pacientes. Esta hipótesis, ha sido posteriormente demostrada en otros estudios más recientes ^{215 216} llegando a postularse que esta técnica reduce la mortalidad cardiovascular-específica aumentando la supervivencia global frente a la nefrectomía radical.

No obstante, los estudios que sustentan estas afirmaciones son heterogéneos y a menudo contradictorios demostrándose estos resultados únicamente en pacientes jóvenes y/o en pacientes sin comorbilidades significativas antes de la cirugía ²¹⁷ o incluso no demostrando la inferioridad de la nefrectomía radical frente a la parcial en supervivencia global, como es en el caso del ensayo clínico prospectivo aleatorizado de van Poppel et al mencionado previamente ²¹⁴.

1.7.2.2 Morbilidad y complicaciones intra y perioperatorias de la nefrectomía parcial frente a la nefrectomía radical.

Los datos actuales en cuanto a complicaciones perioperatorias y morbilidad asociada a esta técnica distan mucho, afortunadamente, de los presentados en las primeras series descritas de nefrectomías parciales ²⁰⁶.

El ensayo clínico de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ²¹⁴ plantea con datos contundentes la seguridad de la nefrectomía parcial en tumores renales incidentales, pequeños, fácilmente resecables y en presencia de un riñón sano contralateral, al presentar complicaciones perioperatorias ligeramente superiores a las asociadas a la nefrectomía radical principalmente en términos de hemorragia grave (3,1% NP vs 1,2 NR) y fístula urinaria (4,4% NP vs 0% NR).

Mir et al ²¹⁸ analizaron las complicaciones asociadas a la nefrectomía parcial frente a la radical en tumores de mayor tamaño (T2), objetivando que éstas eran más frecuentes (RR=2, $p<0,001$) y que presentaban una pérdida hemática significativamente mayor durante la cirugía ($p<0,001$). Lo mismo que concluyen Deng et al ²¹⁹ en su revisión sistemática y meta análisis analizando tumores ≥ 7 cm: las complicaciones de alto y bajo grado son más frecuentes en la NP (OR: 1.59, $p=0.01$ y OR: 7.35, $p<0.001$ respectivamente) al igual que ocurre con la pérdida sanguínea intraoperatoria (Media: 97.83 ml, $p<0.001$)

En una muy reciente revisión sistemática y metaanálisis ²²⁰ con 23 estudios y 30018 pacientes en el que se comparaban la nefrectomía radical vs. nefrectomía parcial en el tratamiento de tumores renales localizados se objetivó que la nefrectomía parcial aportaba una baja mortalidad hospitalaria (OR: 0.58;

95% IC: 0.38-0.89; $P = 0.013$) y una baja tasa de reintervenciones frente a la NR (OR: 0.74; 95% IC: 0.58-0.95; $P = 0.016$). No obstante, confirmaron una mayor tasa de complicaciones postoperatorias globales (OR: 1.40; 95% IC: 1.17-1.68, $P < 0.001$), un mayor número de complicaciones hemorrágicas (OR: 1.92; 95% IC: 1.28-2.87, $P = 0.002$) y de fístulas urinaria postoperatoria (OR: 17.65; 95% IC: 5.35-58.30, $P < 0.001$).

Lo que sí está claramente establecido, como ya se ha comentado, es la superioridad a la hora de preservar la función renal postoperatoria de la NP frente a la NR ^{219 220 221 222} . Esto hace plantearse esta técnica de forma obligada a la hora de manejar pacientes con enfermedad renal crónica de base, a fin de intentar evitar su entrada en programas de diálisis tras la cirugía y reducir la morbilidad asociada a la enfermedad renal terminal.

1.7.3 Nefrectomía abierta frente a nefrectomía laparoscópica.

Desde que Clayman et al ²²³ realizasen la primera nefrectomía radical laparoscópica, dicha técnica se ha ido imponiendo en el tratamiento quirúrgico del cáncer renal que, a día de hoy, es el único curativo. Se realiza una revisión sobre la evidencia comparativa entre estos dos abordajes.

1.7.3.1 Resultados oncológicos de la nefrectomía radical abierta frente a la nefrectomía radical laparoscópica.

Al igual que ocurre con la comparación entre la nefrectomía parcial y la radical en términos de seguridad oncológica, la evidencia que compara los

resultados entre el abordaje abierto y el laparoscópico es de baja calidad. No existen a día de hoy ensayos clínicos aleatorizados que comparen la nefrectomía radical abierta y la laparoscópica en términos de seguridad oncológica.

Si se tienen en cuenta los estudios de cohortes y las revisiones retrospectivas de bases de datos disponibles parece que el acceso laparoscópico puede tener resultados oncológicos al menos similares al abierto.

En la Tabla 5 se resumen los estudios más importantes encontrados en la revisión realizada que valoran la seguridad oncológica de la nefrectomía radical abierta frente a la laparoscópica en distintos estadios tumorales desde T1 a T3:

Autores	Estadio tumoral	N total	NRL	NRA	Diferencias oncológicas
Khan et al ²²⁴	>T2	60	30	30	No signif
Laird et al ²²⁵	T3	252	25 por pares	25 por pares	No signif
Siani et al ²²⁶	T1-2	30	15	15	No signif
Kwon et al ²²⁷	T2	68	33	35	No signif
Jeon et al ²²⁸	>T2	255	88	167	No signif
Portis et al ²²⁹	T1-T2	133	64	69	No signif
Jeong et al ²³⁰	T1-2	2561	631	924	No signif
Luo et al ²³¹	T1-2	336	142	194	No signif
Wang et al ²³²	T1	352	185	167	No signif
Colombo et	T1-3	113	63	53	No signif

al ²³³					
Ganpule et al ²³⁴	T1-3	111	65	56	No signif
Hernal et al ²³⁵	T2	112	41	71	No signif
Steinberg et al ²³⁶	T1-2	215	181	34	No signif

Tabla 5. Estudios sobre seguridad oncológica comparando NRA y NRL.

En resumen, a pesar de que se trata de trabajos en su mayoría con un número reducido de pacientes, con cohortes a menudo heterogéneas, coinciden en destacar que no existen diferencias significativas en términos de seguridad oncológica entre ambos accesos.

1.7.3.2 Resultados de morbilidad y complicaciones perioperatorias de la nefrectomía radical abierta frente a la nefrectomía radical laparoscópica.

Las razones por las que la cirugía mínimamente invasiva se postuló desde sus orígenes como la alternativa más atractiva de tratamiento son múltiples. El hecho de realizar incisiones mucho más pequeñas, a priori, debería ofrecer ventajas en cuanto a morbilidad perioperatoria al minimizar la agresión producida. Esto debía traducirse en mejoras en las tasas de infección de herida quirúrgica, en la necesidad de analgesia en el postoperatorio, en la necesidad de transfusión perioperatoria secundaria a un menor sangrado intra y postoperatorio o en una menor estancia hospitalaria.

De nuevo, la evidencia que valora la superioridad del acceso laparoscópico sobre el abierto en la nefrectomía radical en términos de

morbilidad y complicaciones postoperatorias es, en su mayor parte, en forma de estudios retrospectivos con series no muy amplias.

Únicamente existen 1 ensayo clínico aleatorizado y 2 estudios controlados no aleatorizados, en base a la búsqueda realizada, que valoren estos términos. Sus características y conclusiones en términos de morbilidad perioperatoria se resumen en la Tabla 6.

Autores	Tipo de estudio	N total (NRA/NRL)	Conclusiones
Peng et al ²³⁷	Ensayo clínico aleatorizado	53(27/26)	<ul style="list-style-type: none"> - = tiempo quirúrgico - < Tiempo ayunas postoperatorias en NRL - < Estancia hospitalaria en NRL - < pérdida hemática en NRL - < requerimiento analgésico en NRL - < infección de herida quirúrgica
Gratze et al ²³⁸	Prospectivo no aleatorizado	73(36/37)	<ul style="list-style-type: none"> - > tiempo quirúrgico en NRL - < pérdida hemática - < complicaciones de forma global en NRL.
Hemal et al ²³⁵	Prospectivo no aleatorizado	112(41/71)	<ul style="list-style-type: none"> - < pérdida hemática en NRL. - < requerimiento analgésico. - < estancia hospitalaria en NRL. - > tiempo quirúrgico. - < tiempo de convalecencia.

Tabla 6. Trabajos comparación NRA y NRL en términos de complicaciones.

Así, de forma general y en base a estos estudios, parece que existe cierto consenso en cuanto a que el acceso laparoscópico conlleva una menor pérdida hemática perioperatoria, menores requerimientos analgésicos, una menor estancia hospitalaria y no queda claro si pudiera estar gravado con un mayor tiempo quirúrgico.

Según se fue consolidando el abordaje laparoscópico en los principales centros de referencia los tumores intervenidos comenzaron a ser de mayor tamaño, en estadios más avanzados y en consecuencia con más posibilidad de presentar potenciales complicaciones.

Así autores como Khan et al.²²⁴, Hemal et al.²³⁵, Laird et al.²²⁵ o Steinberg et al.²³⁶ se centraron en valorar la morbilidad de pacientes intervenidos con tumores exclusivamente en estadio $\geq T2$. Las conclusiones en todos ellos fueron similares: el acceso laparoscópico presentaba menores tasas de sangrado perioperatorio, menos dolor postoperatorio, menores estancias hospitalarias y tiempos de convalecencia comparado con el abierto.

Destacaremos, una vez más, el hecho de que, a pesar de coincidir en algunas conclusiones de manera bastante homogénea, la mayoría de los estudios disponibles presentan un tamaño muestral limitado y son, en su mayoría, revisiones retrospectivas de la materia.

1.7.4 Resultados según el acceso laparoscópico a la nefrectomía radical.

Actualmente se considera que la nefrectomía radical puede realizarse de forma laparoscópica a través de un abordaje transperitoneal o retroperitoneal. Las primeras fueron realizadas vía transperitoneal dado que se trata de un acceso que permite tener un espacio de trabajo más amplio y la posibilidad de tener referencias anatómicas más claras.

En 1993 Gaur et al ²³⁹ introducen la disección retroperitoneal mediante balón, la cual facilitó de forma importante el acceso al retroperitoneo logrando conseguir un adecuado neumoretroperitoneo que posibilitase la cirugía. Dicho acceso se postula en un inicio como una alternativa que podría tener una recuperación intestinal más rápida pudiendo reducir las estancias hospitalarias. A cambio, sus detractores siguen opinando que representa un campo quirúrgico donde es muy fácil desorientarse al tener menos referencias anatómicas que guíen al urólogo.

En una revisión sistemática y metaanálisis publicada recientemente por Fan et al ²⁴⁰ en la que incluyen 12 trabajos comparando ambos abordajes concluyen que no presentan diferencias en términos oncológicos, en la necesidad de analgésicos postoperatoria, en el tiempo hasta la primera ingesta, en la pérdida estimada de sangre, en la estancia hospitalaria, en la función renal postoperatoria ni en las complicaciones. La única diferencia evidenciada es en el tiempo quirúrgico, presentando el abordaje retroperitoneal un menor tiempo hasta el control del pedículo vascular, lo cual parece lógico dada la

menor movilización necesaria hasta identificarlo por la vía retroperitoneal. Los autores destacan en su manuscrito las limitaciones a la hora de sacar conclusiones de sus resultados dado que, nuevamente, los estudios recopilados incluyen únicamente 3 ensayos clínicos con pocos pacientes, siendo el resto estudios observacionales con criterios de inclusión, exclusión y metodologías muy heterogéneas.

En definitiva, la elección sobre la vía de abordaje laparoscópico es, en la mayoría de los casos, a discreción del urólogo siendo la vía retroperitoneal más empleada generalmente en tumores de valva posterior ^{241 242 243}.

1.8 TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA NEFRECTOMÍA.

Actualmente las guías de la EAU no recomiendan la adyuvancia en el cáncer renal con sorafenib, pazopanib ni axitinib. De igual manera que no recomiendan la adyuvancia con sunitinib tras el tratamiento quirúrgico de pacientes con tumores renales de células claras de alto riesgo ³⁸.

Mientras que el papel que desempeñan las terapias sistémicas para el carcinoma renal metastásico es indudable, atendiendo a los importantes cambios que han experimentado en los últimos años con el desarrollo de cada vez más nuevas y eficaces moléculas, su papel en adyuvancia está cada vez más en tela de juicio.

Actualmente existen 3 ensayos clínicos aleatorizados y 1 metaanálisis valorando la utilidad de varios inhibidores de la tirosin kinasa (TKI) en adyuvancia que se resumen en la Tabla 7:

ENSAYO	Moléculas analizadas	Pacientes incluidos	N por subgrupos	Conclusiones
ASSURE 244	Sunitinib vs sorafenib vs placebo	Pacientes CCR alto riesgo(UISS): pT3, pT4, pN+	358 Sunitinib 355 Sorafenib 356 Placebo	-SLR no significativa -SG no significativa
PROTECT 245	Pazopanib vs placebo	Pacientes CCRcc alto riesgo (SSIGN): pT2G3-G4N0, pT3, pT4	571 Pazopanib 564 Placebo	-SLR no significativa -SG no significativa
S-TRAC 246	Sunitinib vs placebo	Pacientes CCRcc alto riesgo (UISS): pT3, pT4, pN+	309 Sunitinib 306 Placebo	-SLR sunitinib mejor (HR:0,76 CI95:0,55-0,99, p=0,04) -SG no significativa

Tabla 7. Ensayos clínicos y metaanálisis en adyuvancia de cáncer renal.

El principal problema a la hora de comparar los resultados de estos tres ensayos aparece a la hora de comparar las poblaciones incluidas en cada uno.

En el caso de PROTECT, se incluyeron pacientes con cáncer renal de riesgo intermedio-alto según el algoritmo SSIGN mientras que S-TRAC y ASSURE emplearon el UISS. Adicionalmente, S-TRAC presentaba el 100% de pacientes en estadio pT3-4 mientras que estos pacientes en PROTECT representaban únicamente el 84%. ASSURE por su parte incluyó un abanico de pacientes más amplio todavía, con tumores pT1b de alto grado (15%)

siendo los pacientes pT3-4 el 65% e incluyendo en la cohorte tumores con histología diferente de células claras.

De cualquier forma, las únicas diferencias obtenidas en términos de supervivencia aparecen a favor sunitinib en SLR frente a placebo en S-TRAC y únicamente en el análisis de subgrupos: los de más alto riesgo, en aquellos con una ratio neutrófilo/linfocito ≤ 3 y con grado Fuhrman 3/4.

Al incluir los 3 estudios en una revisión sistemática y metaanálisis Sun et al ²⁴⁷ confirmaron las conclusiones obtenidas inicialmente: la terapia adyuvante mediante fármacos anti-VEGF no logra diferencias en términos de supervivencia libre de recidiva (HR:0,92, IC95%:0,82-1,03, p=0,16) ni en supervivencia global (HR:0,98, IC95%:0,84-1,15, p=0,84) mientras que sí que aporta un mayor riesgo de presentar efectos adversos grado 3-4 (OR:5,89, IC95%:4,85-7,15, p<0,001).

2 – HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 HIPÓTESIS

El tratamiento estándar del cáncer renal es la nefrectomía (parcial o radical). Se considera que el acceso laparoscópico a la nefrectomía presenta ventajas como: menos sangrado, menos necesidades de analgesia o menor estancia hospitalaria, pero no se han demostrado diferencias en cuanto a resultados oncológicos. La evidencia científica existente sobre cuál es la mejor vía de abordaje a la nefrectomía es de bajo nivel (estudios retrospectivos).

En esta tesis se pretende evaluar si el acceso laparoscópico para la nefrectomía radical presenta ventajas con respecto a la vía abierta.

2.2 OBJETIVOS:

2.2.1 Objetivo principal:

Comparación de la efectividad del abordaje laparoscópico frente al abierto para la nefrectomía radical en los pacientes con cáncer renal en estadio menor o igual a cT3a.

Desde el punto de vista operativo el beneficio del acceso laparoscópico se debe de traducir en una disminución estadísticamente significativa de por lo menos alguno de los siguientes parámetros, sin que se empeore ninguno de los otros:

- Tiempo de utilización de quirófano.
- Estancia hospitalaria postoperatoria.
- Complicaciones en el postoperatorio.
- Evolución oncológica: supervivencia global, libre de recidiva y cáncer específica.

Por lo tanto, podemos definir conceptualmente que la:

- **Hipótesis nula (H0)**, es que no existen ventajas entre ambas vías de acceso quirúrgico a la nefrectomía.
- **Hipótesis alternativa (H1)**, la vía de acceso laparoscópico presenta ventajas con respecto a la vía abierta.

3 – MATERIAL Y MÉTODOS

3 MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1 Población y periodo de estudio

Para la realización de esta Tesis Doctoral se ha realizado un análisis retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados de tumor de riñón con un estadio clínico igual o menor a cT3a y tratados con NR durante el periodo de tiempo comprendido entre 1989-2009 (21 años), en el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid) y que hayan tenido como mínimo una revisión post-quirúrgica.

Se identificaron 572 pacientes con cáncer renal tratados con nefrectomía radical. Se retiraron del estudio 2 pacientes por no acudir a ninguna revisión después de la cirugía, por lo tanto, quedaron 570 pacientes válidos para el estudio. En 361 (63,3%) de los pacientes el acceso a la NR fue abierta con un periodo de inclusión entre 1989 y 2009. En los otros 209 (36,7%) el acceso fue mediante laparoscopia y el periodo de inclusión de pacientes fue entre 2002 y 2009.

3.2 Tipo de estudio.

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Para ello se crearon dos cohortes en función del acceso quirúrgico a la nefrectomía que se había realizado en cada paciente:

- **Grupo de NR con acceso abierto (NRA)** = 361 (63,3%).
- **Grupo de NR con acceso laparoscópico (NRL)** = 209 (36,4%).

3.3 Obtención de los datos.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para efectuar la recogida de datos. Los datos obtenidos se introdujeron en una base de datos creada para ello con el programa SPSS. La actualización de los pacientes se terminó en mayo del año 2017.

3.4 Descripción de las variables estudiadas.

De cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se recogieron las siguientes variables para su estudio.

3.4.1 Variables demográficas:

- **Edad** en años (fecha de cirugía – fecha de nacimiento)
- **Sexo** (hombre/mujer).
- **Peso** en kg.
- **Talla** en metros
- Se calculó el **índice de masa corporal** según la fórmula $IMC = \text{peso(kg)} / \text{altura(metros)}^2$.
 - El IMC se categorizó en:
 - Infrapeso - $\leq 18,49 \text{ kg/m}^2$.
 - Normal – $18,5 - 24,99 \text{ kg/m}^2$.

- Sobrepeso – 25 – 29,99 kg/m².
- Obesidad - ≥ 30 kg/m².
- **Enfermedades asociadas.** Para facilitar su manejo estadístico se clasificaron según la clasificación pronóstica de Charlson²⁴⁸ y posteriormente se calculó el índice de comorbilidad mediante la suma de la puntuación²⁴⁹:
 - Infarto de miocardio – 1 punto.
 - Insuficiencia cardíaca – 1 punto.
 - Enfermedad arterial periférica – 1 punto.
 - Enfermedad cerebrovascular sin o con mínimas secuelas – 1 punto.
 - Deterioro cognitivo – 1 punto.
 - Enfermedad respiratoria crónica – 1 punto.
 - Enfermedad del tejido conectivo – 1 punto.
 - Úlcera gastroduodenal – 1 punto.
 - Hepatopatía crónica leve – 1 punto.
 - Diabetes sin complicaciones – 1 punto.
 - Hemiplejia – 2 puntos.
 - Insuficiencia renal crónica moderada-severa (incluyen pacientes en hemodiálisis o creatinina > 3 mgr/dl) – 2 puntos.
 - Diabetes con lesión de órganos diana – 2 puntos.
 - Tumor o neoplasia sólida sin metástasis – 2 puntos.
 - Leucemias – 2 puntos.
 - Linfoma – 2 puntos.
 - Hepatopatía crónica moderada/severa con hipertensión portal – 3 puntos.
 - Tumor o neoplasia sólida con metástasis – 6 puntos.
 - HIV definido no incluye portadores asintomáticos – 6 puntos.

Según el índice de comorbilidad podemos clasificar a los pacientes en:

- Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos.
 - Comorbilidad baja: 2 puntos.
 - Comorbilidad alta: ≥ 3 puntos.
-
- Los pacientes fueron clasificados preoperatoriamente según el sistema de clasificación de la **American Society of Anesthesiologist (ASA)** en:
 - **ASA I** – Paciente sano.
 - **ASA II** – Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
 - **ASA III** - Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante. Por ejemplo: cardiopatía severa o descompensada, diabetes mellitus no compensada acompañada de alteraciones orgánicas vasculares sistémicas, insuficiencia respiratoria de moderada a severa, angor pectoris, infarto al miocardio antiguo, etc
 - **ASA IV** - Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía. Por ejemplo: insuficiencias cardíaca, respiratoria y renal severas (descompensadas), angina persistente, miocarditis activa, diabetes mellitus descompensada con complicaciones severas en otros órganos, etc.
 - **ASA V** - Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

3.4.2 Manifestaciones clínicas:

- Hematuria (Si/No).

- Dolor lumbar (Si/No).
- Existencia de otros síntomas como: síndrome constitucional, fiebre, etc.
- Tipo de diagnóstico (incidental/sintomático).

3.4.3 Pruebas diagnósticas realizadas:

- Pruebas diagnósticas de imagen:
 - Urografía intravenosa.
 - Ecografía.
 - Tomografía axial computarizada.
 - Resonancia Magnética Nuclear.
- Función renal medida con creatinina sérica.

3.4.4 Características clínicas del tumor:

- Tamaño tumoral medido en cm en la TAC.
- Lateralidad (derecho/izquierdo/bilateral).
- Localización tumoral (polo superior/mesorrenal/polo inferior).
- Tumoración exofítica (Si/No).
- Multiplicidad tumoral (único/múltiple).
- Estadificación clínica según la clasificación de la TNM de la UICC del año 2010²⁵⁰.

3.4.5 Tratamiento quirúrgico realizado:

- Fecha de cirugía.
- Vía de acceso (lumbotomía/laparotomía/laparoscópica).

- Resección de metástasis concomitante (Si/No).
- Duración de la cirugía (hora de fin de la cirugía – hora de incisión)

3.4.6 Complicaciones postquirúrgicas.

Las complicaciones postquirúrgicas se agruparon según la clasificación de Clavien-Dindo²⁵¹:

- Grado I – Cualquier desviación del postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, tratamiento quirúrgico o endoscópico o radiología intervencionista.
- Grado II – Complicación que requiere tratamiento con fármacos, transfusión hemática o nutrición parenteral.
- Grado III – Complicación que requiere tratamiento quirúrgico, endoscópico o intervencionismo radiológico.
 - IIIa – Sin anestesia general.
 - IIIb – Con anestesia general.
- Grado IV – Complicación que requiere ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos.
 - IVa – Disfunción de un único órgano
 - IV b – Disfunción de varios órganos
- Grado V – Exitus.

3.4.7 Variables anatomo-patológicas:

- **Tipo celular.**
 - Carcinoma de células claras.
 - Carcinoma papilar tipo 1 y 2
 - Carcinoma cromóforo.
 - Grupo mixto: tumor de tubo colectores de Bellini, tumor asociado a translocación, otros.

- **Grado de Fuhrman**, agrupado en 2 categorías (G1-2 y G3-4).
- Existencia de **diferenciación sarcomatoide** (Si/No).
- Existencia de **necrosis tumoral** (Si/No) y su extensión (aislada \leq 20%/extensa $>$ 20%).
- **Estadio patológico** (TNM-UICC 2010).
- **Tamaño** en cm de la neoformación.
- Existencia de **multifocalidad** (Si/No).
- **Infiltración vascular** (Si/No).
- Afectación de los **márgenes quirúrgicos** de resección (Si/No).

3.4.8 Seguimiento y evolución:

Al ser una serie histórica de 21 años el seguimiento se ha ido modificando con el tiempo en función de las recomendaciones de la literatura y de las guías clínicas.

- Existencia de recidiva (Si/No) y localización de la misma.
- Fecha de la recidiva.
- Supervivencia libre de recidiva (fecha de recidiva – fecha de cirugía).
- Tipo de tratamiento si recidiva, respuesta al mismo y toxicidad asociada.
- Situación en el momento de la última revisión.
 - Vivo sin enfermedad.
 - Vivo con enfermedad.
 - Muerto por cáncer renal.
 - Muerto por 2º tumor.
 - Muerto por otras causas.
- Seguimiento de la serie (fecha revisión-fecha de cirugía).

- Supervivencia post-recidiva (fecha de revisión-fecha de recidiva).
- Supervivencia global (fecha de cirugía – fecha de última revisión o fecha de exitus).
- Supervivencia cáncer de específica en los pacientes que fallecieron a casusa del tumor (fecha de cirugía – fecha del exitus debido al tumor).

3.5Confidencialidad de los datos:

La información recogida para el estudio ha sido tratada siguiendo lo dispuesto en la Ley Orgánica 03/2018 de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal y garantías digitales (así como en su reglamentación posterior), el RGPD 2016/679 y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

3.6Análisis estadístico:

Se ha realizado un análisis descriptivo de las variables analizadas mediante los estadísticos habituales para las variables cuantitativas (media, desviación estándar, mediana, etc.) y cualitativas (frecuencias absolutas, porcentaje, etc.).

Para el contraste de variables cualitativas se ha utilizado el test de la Chi cuadrado y para las variables numéricas la t de Student.

Para evaluar las diferencias en cuanto al tiempo de utilización de quirófano y la estancia media se utilizó el test de ANOVA.

Para la identificación de factores de riesgo cuando la variable dependiente era continua (tiempo de duración de la nefrectomía y estancia media) se utilizó una regresión lineal multivariante.

Para la identificación de factores de riesgo cuando la variable dependiente era dicotómica (complicaciones y recidiva) se utilizó una regresión logística binaria.

El método de Kaplan-Meier se utilizó para evaluar la supervivencia libre de recurrencia. Para evaluar la existencia de diferencias significativas entre las distintas categorías de las variables se ha utilizado el test de log-rank.

Para la identificación de factores pronósticos de supervivencia se ha utilizado una regresión de Cox.

La significación estadística se consideró cuando existió una $p < 0,05$. Cuando la p era mayor de 0,05 y menor o igual a 0,1 se consideró que existía una tendencia a la significación estadística.

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico IBM® SPSS® statistics v-21.

4 – RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 ANÁLISIS DE LA SERIE.

4.1.1 Variables demográficas:

4.1.1.1 Distribución por edad:

La edad media fue de $63,4 \pm 12,7$ (17-89) con una mediana de 66 años.

Los mayores de 70 años representaron el 32,5% de los pacientes intervenidos como se observa en la Tabla 8:

Distribución por grupos de edades			
EDAD	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
< 50	101	17,7%	17,7%
51-60	103	18,1%	35,8%
61-70	181	31,8%	67,5%
71-80	158	27,7%	95,3%
> 80	27	4,7%	100%
Total	570	100%	

Tabla 8. Distribución por grupos de edades.

4.1.1.2 Distribución por sexo:

El 66% de los pacientes intervenidos fueron varones como se detalla en la Tabla 9:

Distribución por sexo		
SEXO	Frecuencia	Porcentaje
Varón	377	66,1%
Mujer	193	33,9%
Total	570	100%

Tabla 9. Distribución por sexo.

4.1.1.3 Datos antropométricos:

La media de peso fue de $76,2 \pm 11,8$ (45-115), con una mediana de 78 kgrs.

La media de estatura fue de $1,66 \pm 0,1$ (1,40-1,87), con una mediana de 1,66 metros.

La media de IMC fue de $27,4 \pm 3,8$ (11,2-47,9), con una mediana de 27,34 kg/m².

El 47,9% de los pacientes tenía sobrepeso y el 20,9% eran obesos como se observa en la Tabla 10:

Distribución por grupos peso			
IMC	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Bajo	4	0,7%	0,7%
Normal	116	20,4%	21,1%
Sobrepeso	275	48,2%	69,3%
Obesidad	119	20,9%	90,2%
Desconocido	56	9,8%	100%
Total	570	100%	

Tabla 10. Distribución por grupos de peso.

4.1.1.4 Patologías asociadas en el momento del diagnóstico:

El 87,9% de los pacientes presentaron patología asociada como se detalla en la Tabla 11:

Distribución por patología previa			
PATOLOGÍA PREVIA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Si	501	87,9%	87,9%
No	69	12,1%	100%
Total	570	100%	

Tabla 11. Distribución por patología previa.

El 79,5% de los pacientes tenían patología asociada cardiovascular como se observa en la Tabla 12:

Distribución por sistema afectado por patología previa		
SISTEMA AFECTADO	Frecuencia	Porcentaje
Cardiovascular	453	79,5%
Endocrino	318	55,8%
Respiratorio	156	27,4%
Digestivo	86	15%
Neurológico	48	8,4%

Tabla 12. Distribución por sistema afectado por patología previa.

El 22,6% (129 pacientes) tenían una neoplasia previa distinta al tumor de riñón representando el 24,5% (93 pacientes) de los varones frente al 18,5% (36 pacientes) de las mujeres ($p=0,1$). En los varones el tumor más frecuente fue el de próstata (9,8%), seguido del de vejiga (4,7%) y del de pulmón (2,9%). En las mujeres el tumor más frecuente fue el de mama (9,2%), seguido del de tiroides (2,6%).

Según el índice de comorbilidad de Charlson, el 44,6% tenían una comorbilidad alta (3 o más puntos) como se observa en la Tabla 13:

Índice de comorbilidad de Charlson agrupado			
CHARLSON	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	61	10,7%	10,7%
1	108	18,9%	29,6%
2	146	25,6%	55,2%
≥ 3	255	44,7%	100%
Total	570	100%	

Tabla 13. Índice de comorbilidad de Charlson agrupado.

4.1.2 Manifestaciones clínicas:

Solo el 36,1% (206 casos) de los pacientes presentaban síntomas relacionados con la neoplasia renal en el momento del diagnóstico. En 148 (26%) pacientes se objetivó hematuria y 157 (27,5%) presentaron dolor lumbar asociado o no a la hematuria. La existencia de un síndrome constitucional fue la tercera manifestación clínica más frecuente afectando a 75 (13,1%) pacientes, asociado o no a los otros 2 síntomas.

El 63,9% (364 casos) de los pacientes no presentaban síntomas en el momento del diagnóstico y, por lo tanto, el diagnóstico se realizó de forma incidental.

El porcentaje de diagnóstico incidental ha ido aumentando a lo largo del tiempo. Desde un 44,7% en el periodo 1989-1994 hasta un 70,8% en el quinquenio 2005-2009, como se puede observar en la Figura 23.

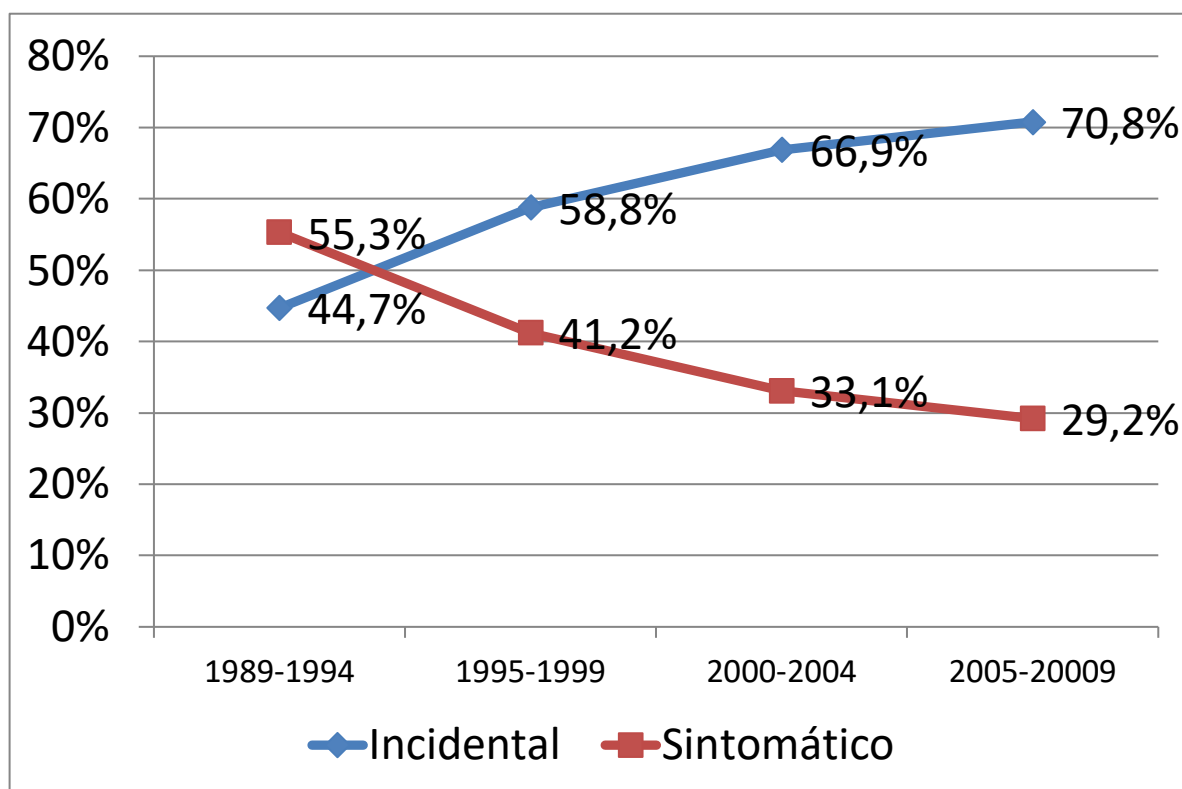


Figura 23. Evolución en el tiempo del tipo de diagnóstico: incidental frente a asintomático.

El 56,7% de los pacientes fueron clasificados como ASA II según la clasificación de la American Society of Anesthesiologist, como se observa en la Tabla 14:

Clasificación según la American Society of Anesthesiologist			
ASA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
I	32	5,6%	5,6%
II	323	56,7%	62,3%
III	214	37,5%	99,8%
IV	1	0,2%	100%
Total	574	100%	

Tabla 14. Clasificación según la American Society of Anesthesiologist

4.1.3 Pruebas diagnosticas realizadas y características del tumor:

4.1.3.1 Pruebas diagnósticas realizadas:

En todos los pacientes el diagnostico se realizó mediante TAC. En 28 (4,9%) pacientes fue necesario una resonancia magnética y en 3 (0,5%) casos fue necesario una arteriografía para terminar de tipificar la neoformación.

La media de creatinina sérica fue de $1,07 \pm 0,68$ (0,5-7), con una mediana de 1 mg/dl. El 5,7% (33 casos) de los pacientes fue diagnosticado de insuficiencia renal precirugía.

4.1.3.2 Características del tumor por TAC:

La media de tamaño tumoral medido por TAC fue de $6,5 \pm 2,9$ (1-15), con una mediana de 6 cm.

El 26,7% de los pacientes presentaron un tumor menor de 4 cm. y el 67,8% fueron menores o iguales de 7 cm., como se detalla en la Tabla 15:

Clasificación según tamaño tumoral medido por TAC			
Tamaño (cm.)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 4	152	26,7%	26,7%
>4 y ≤ 7	234	41,1%	67,7%
>7 y ≤ 10	128	22,5%	90,2%
> 10	56	9,8%	100%
Total	574	100%	

Tabla 15. Clasificación según tamaño tumoral medido por TAC.

No se ha observado una diferencia significativa ($p=0,48$) en el tamaño de los tumores medidos por TAC en función del tiempo, como se puede observar en el Figura 24.

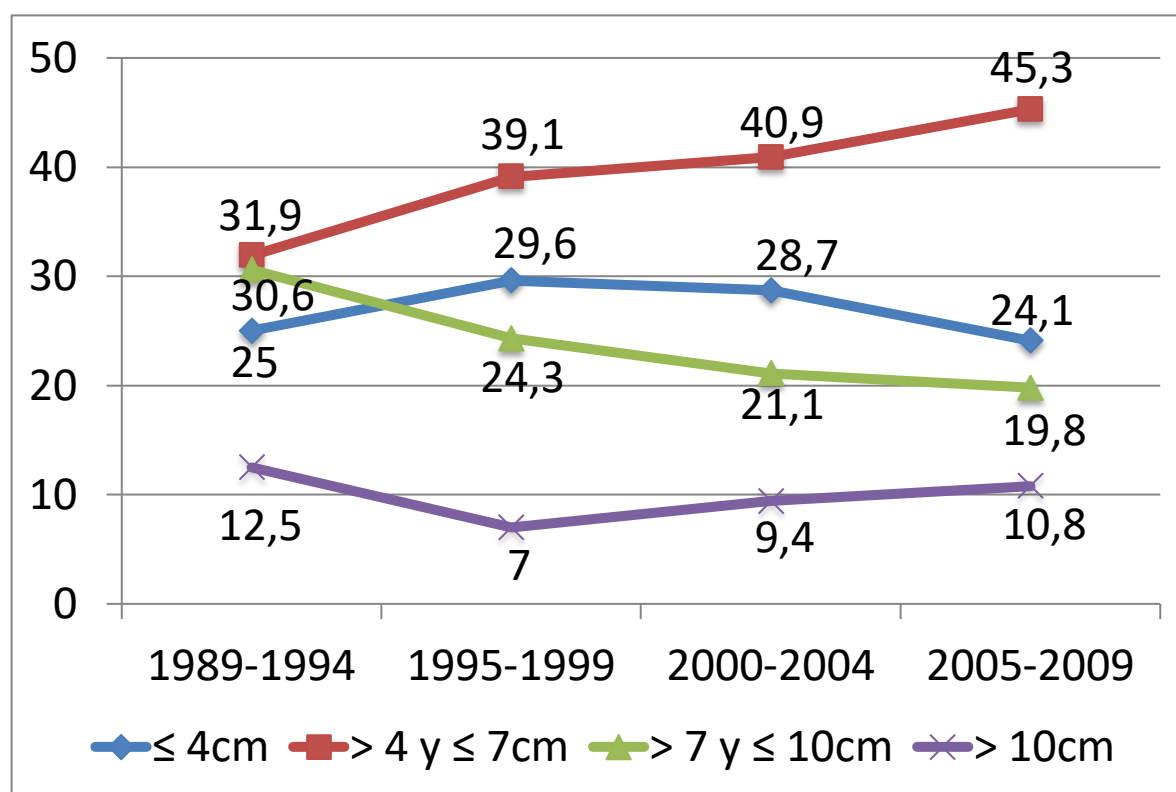


Figura 24. Evolución en el tiempo del tamaño tumoral en porcentajes.

El 50,7% (293 casos) de las neoformaciones afectaron al riñón derecho, como se detalla en la Tabla 16:

Lateralidad de la neoformación			
RIÑÓN	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Derecho	289	50,7%	50,7%
Izquierdo	274	48,1%	98,8%
Bilateral	7	1,2%	100%
Total	570	100%	

Tabla 16. Lateralidad de la neoformación.

La neoformación se localizó en el 43,2% de los casos en el polo superior como se observa en la Tabla 17:

Localización de la neoformación			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Polo superior	246	43,2%	43,2%
Mesorrenal	189	33,2%	76,3%
Polo inferior	135	23,7%	100%
Total	570	100%	

Tabla 17. Localización de la neoformación.

La forma de crecimiento exofítica fue la más frecuente afectando al 80,7% (460 casos) de los pacientes. Solo en 16 casos la tumoración fue múltiple en la TAC, lo que supone un 2,8% de multifocalidad sospechada. Ocho pacientes tenían 2 tumores, en 2 casos se diagnosticaron 3 neoformaciones y los 6 restantes tenían 4 o más neoformaciones.

4.1.4 Estadificación clínica:

El 70,4% (401 pacientes) se clasificó como cT1, como se puede observar en la Tabla 18:

Estadificación clínica según TNM - 2010			
Estadio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
T1a	197	34,6%	34,6%
T1b	204	35,8%	70,4%
T2a	78	13,7%	84%
T2b	61	10,7%	94,7%
T3a	30	5,3%	100%
Total	570	100%	

Tabla 18. Estadificación clínica según TNM – 2010

El 89,3% (509 casos) de los pacientes se estadificó clínicamente como clínicamente localizado (T1-2), el resto de la estadificación se detalla en la

Tabla 19:

Estadificación clínica			
Estadio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Localizado	509	89,3%	89,3%
Localmente avanzado	21	3,7%	93%
Afectación ganglionar	25	4,4%	97,4%
Afectación metastásica	15	2,6%	100%
Total	570	100%	

Tabla 19. Estadificación clínica.

No se ha observado una diferencia significativa ($p=0,5$) en la estadificación clínica de los tumores en función del tiempo, como se puede observar en la Tabla 20:

Estadificación clínica				
Quinquenio	Localizado(%)	Loc. Avanzado(%)	cN+(%)	cM+(%)
1989-1994	93,1	2,8	1,4	2,8
1995-1999	90,4	4,3	2,6	2,6
2000-2004	90,6	4,1	3,5	1,8
2005-2009	86,3	3,3	7,1	3,3

Tabla 20. Estadificación clínica.

4.1.5 Tratamiento quirúrgico realizado:

En el 63,3% (361 pacientes) la nefrectomía se realizó mediante un abordaje abierto, mientras que el 36,7% (209 casos) restante el abordaje fue laparoscópico.

En los pacientes con abordaje abierto, el 65,7% (237 casos) se realizó mediante laparotomía anterior y el 34,3% (124 casos) se realizó a través de una lumbotomía.

En el caso de los pacientes del grupo de nefrectomía laparoscópica todos los casos se realizaron por vía transperitoneal con el uso de 4/5 trócares según la lateralidad del tumor con extracción de la pieza quirúrgica mediante incisión a nivel de la fosa iliaca ipsilateral.

4.1.6 Evolución de la técnica quirúrgica:

La nefrectomía laparoscópica por cáncer renal se comenzó a realizar en el año 2002.

La evolución en las tres vías de abordaje a la nefrectomía se puede observar en Figura 25:

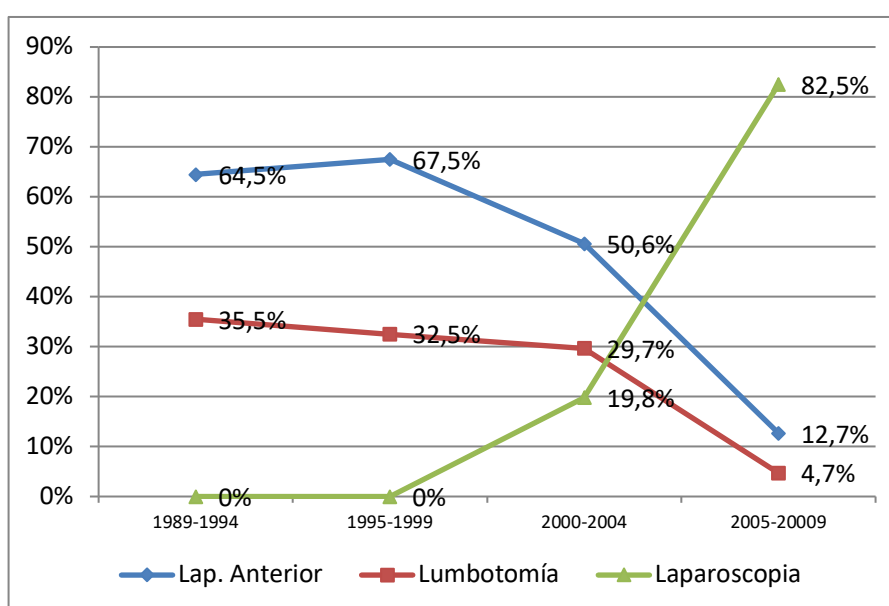


Figura 25. Evolución en el tiempo de la vía de abordaje en la nefrectomía.

4.1.7 Complicaciones post-quirúrgicas:

El 74,7% (426 casos) de los pacientes no presentaron complicaciones. La mortalidad fue solo del 0,3%. El grado según la clasificación de Clavien-Dindo se detallan en la Tabla 21:

Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo			
Clavien-Dindo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
0	426	74,7%	74,7%
I	9	1,6%	76,3%
II	109	19,1%	95,4%
III	12	2,1%	97,5%
IV	12	2,1%	99,6%
V	2	0,4%	100%
Total	570	100%	

Tabla 21. Complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo.

La evolución por quinquenios de las complicaciones según Clavien-Dindo se pueden observar en el Figura 26.

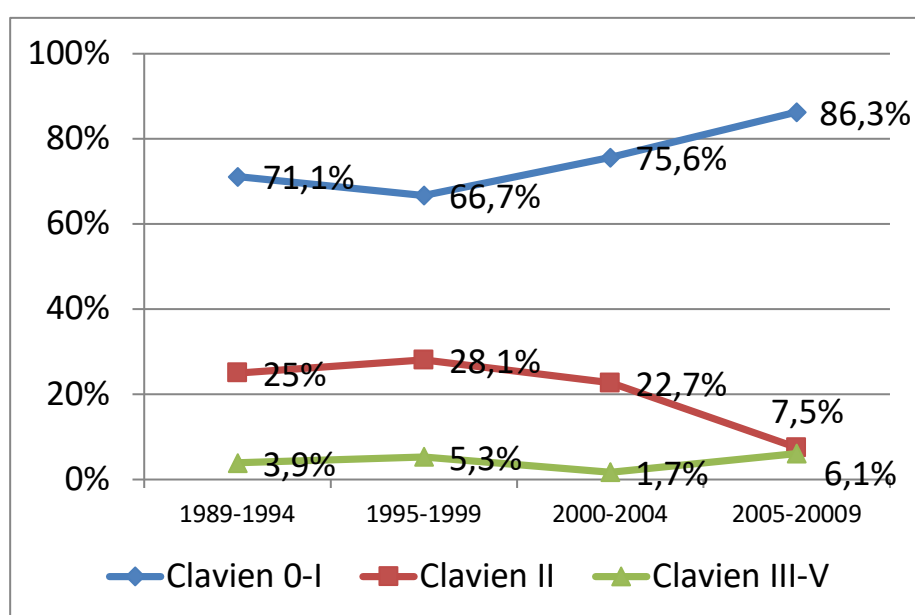


Figura 26. Evolución por quinquenios de las complicaciones.

En el 4,7% (13 casos) de los pacientes con nefrectomía izquierda fue necesaria la realización de esplenectomía por lesión del bazo.

En el 12,3% (70 casos) de los pacientes fue necesaria la transfusión de concentrado de hematíes intra o postoperatoria. La necesidad de transfusión fue disminuyendo, del 20,8% en el período 1989-1994 al 1,9% de los pacientes en el quinquenio 2005-2009 como se puede observar en el Figura 27.

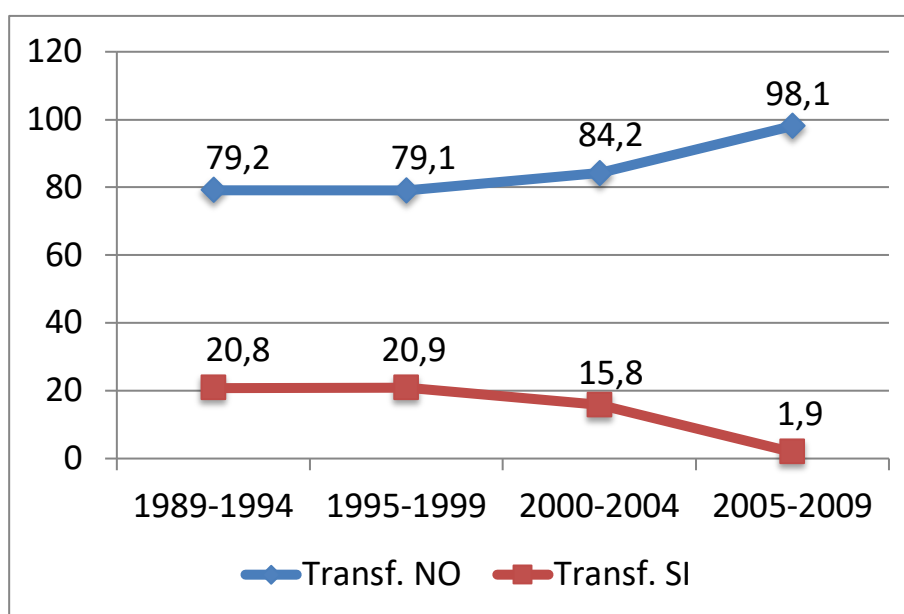


Figura 27. Evolución por quinquenios de las necesidades de transfusión.

4.1.8 Variables patológicas:

La variedad histológica más frecuentemente referida en el informe patológico fue el carcinoma de células claras en el 75,3% (432 casos) de los pacientes. En la Tabla 22 se detallan el resto de las estirpes encontradas:

Variedades histológicas de las neoplasias extirpadas		
Histología	Frecuencia	Porcentaje
C. de céls. claras	430	75,4%
C. papilar	79	13,9%
C. cromóforo	48	8,4%
Otros	13	2,3%
Total	570	100%

Tabla 22. Variedades histológicas de las neoplasias extirpadas.

El 42,5% (244 casos) de los pacientes presentaron un grado 3 de Fuhrman, el resto se detalla en la Tabla 23:

Grados de Fuhrman, se excluyen los 48 casos de Cromóforo			
Fuhrman	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Grado 1	14	2,7%	2,7%
Grado 2	212	40,6%	43,3%
Grado 3	222	42,5%	85,8%
Grado 4	68	13%	98,9%
Desconocido	6	1,1%	100%
Total	522	100%	

Tabla 23. Grados de Fuhrman.

Solamente el 7,9% (45 casos) de los pacientes presentó diferenciación sarcomatoide y el 36,1% (206 casos) presentaron necrosis en la pieza, siendo extensa en el 67,5% (139 casos) de los pacientes. El 17,9% (102 casos) presentaron invasión vascular y solo el 1,1% (6 casos) presentaron márgenes quirúrgicos de resección afectados por la tumoración.

El 19,1% (109 casos) presentaron multifocalidad tumoral. Como la multifocalidad tumoral conocida por la TAC fue del 2,8% (16 casos), la multifocalidad no sospechada de la serie fue del 16,3%.

La media del tamaño tumoral medido en la pieza quirúrgica fue de $6,6 \pm 3,1$ (1-20), con una mediana de 6 cm. El tamaño agrupado se puede observar en la Tabla 24:

Clasificación según tamaño tumoral según informe patológico			
Tamaño (cm.)	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
≤ 4	159	27,9%	27,9%
$>4 \text{ y } \leq 7$	200	35,1%	63%
$>7 \text{ y } \leq 10$	129	22,6%	85,6%
> 10	82	14,4%	100%
Total	570	100%	

Tabla 24. Clasificación según tamaño tumoral según informe patológico.

El 73,7% (423 casos) de los pacientes presentaron una neoplasia clínicamente localizada al riñón. En la Tabla 25 se detallan los pacientes clasificados según el estadio pT.

Estadificación patológica según TNM – 2010			
Estadio	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
pT1a	153	26,8%	26,8%
pT1b	152	26,7%	53,5%
pT2a	71	12,5%	66%
pT2b	44	7,7%	73,7%
pT3a	139	24,4%	98,1%
pT3b	9	1,6%	99,7%

pT4	2	0,4%	100%
Total	570	100%	

Tabla 25. Estadificación patológica según TNM – 2010.

El 3,2% (18 casos) tenían afectación ganglionar.

4.1.9 Comparación entre la estadificación clínica y la patológica:

En la Tabla 26 se relaciona el estadio clínico (cT) con el patológico (pT)

Comparación entre estadificación clínica y patológica (cT – pT)					
Estadio	cT1a	cT1b	cT2a	cT2b	cT3a
pT1a	118(59,9%)	35(17,2%)	---	---	---
pT1b	44(22,2%)	102(50%)	6(7,7%)	---	---
pT2a	4(2%)	26(12,7%)	36(46,2%)	5(8,2%)	---
pT2b	1(0,5%)	2(1%)	7(9%)	31(50,8%)	3(10%)
pT3a	29(14,7%)	37(18,1%)	28(35,9%)	23(37,7%)	22(73,3%)
pT3b	1(0,5%)	2(1%)	---	1(1,6%)	5(16,7%)
pT4	---	---	1(1,3%)	1(1,6%)	---
Total	197	204	78	61	30

Tabla 26. Comparación entre estadificación clínica y patológica (cT – pT).

En rojo, se han resaltado los datos en relación con la exactitud en la estadificación.

La exactitud, infra y supraestadificación por estadio cT se detalla en la Tabla 27

Comparación entre estadificación clínica y patológica (cT – pT)					
Estadio	cT1a	cT1b	cT2a	cT2b	cT3a
Exactitud	59,9%	50%	46,2%	50,8%	73,3%
Infraestadificación	39,9%	32,7%	46%	41%	16,1%
Supraestadificación	---	17,1%	7,6%	8,2%	9,7%

Tabla 27. Comparación entre estadificación clínica y patológica (cT – pT).

4.1.10 Seguimiento, tratamiento de la recidiva y evolución:

El seguimiento de la serie fue de $98,8 \pm 65,1$ (1-303) con una mediana de 90,5 meses. En la Tabla 28 se compara el seguimiento de ambas vías de abordaje quirúrgico.

Comparación seguimiento entre ambos tipos de abordaje					
Vía abordaje	N	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana
Abierta	361	112,2	73,8	1-303	112
Laparoscópica	209	75,6	36,2	1-158	79

Tabla 28. Comparación seguimiento entre ambos tipos de abordaje.

Durante el seguimiento 161 (28,2%) pacientes presentaron recidiva tumoral. El 18,8% (107 casos) presentaron metástasis a distancia, el 5,6% (32 casos) metástasis a distancia y recidiva local y el 3,9% (22 casos) exclusivamente recidiva local.

El 82% (132 casos) de los pacientes que recidivaron presentaron metástasis múltiples y el 57,8% (93 casos) en varios órganos simultáneamente. En la Tabla 29 se detalla el porcentaje de metástasis por órgano afectado.

Porcentaje de metástasis por órgano afectado	
Situación	%
Pulmón	68,9%
Hueso	32,3%
Retroperitoneo	28%
Ganglios linfáticos	25%
Hígado	18,6%

SNC	13,7%
Riñón contralateral	12,4%

Tabla 29. Porcentaje de metástasis por órgano afectado.

En los pacientes que recidivaron la supervivencia libre de recidiva fue de $38,4 \pm 45,2$ (1-295) con una mediana de 21 meses. En la Tabla 30 se detalla la supervivencia libre de recidiva según la vía de abordaje

Supervivencia libre de recidiva según el abordaje quirúrgico					
Vía abordaje	N	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana
Abierta	117	44,2	49,5	1-295	27
Laparoscópica	44	22,9	25,9	1-125	13

Tabla 30. Supervivencia libre de recidiva según el abordaje quirúrgico.

El tratamiento administrado en los pacientes con recidiva se especifica en la Tabla 31.

Tratamiento administrado en los pacientes con recidiva	
Tratamiento	N
Cirugía	19,2%
Inmunoterapia	16,1%
Antiangiogénicos	16,8%
No tratamiento	36%
Cirugía + antiangiogénicos	8,1%
Cirugía + inmunoterapia	1,2%
Desconocido	2,5%

Tabla 31. Tratamiento administrado en los pacientes con recidiva.

Al final del seguimiento el 44,9% de los pacientes había fallecido. El estado de los pacientes al final del seguimiento se detalla en la Tabla 32.

Situación de los pacientes al final del seguimiento		
Situación	N	Porcentaje
Vivo sin enfermedad	282	49,5%
Vivo con enfermedad	32	5,6%
Muerto por cáncer renal	122	21,4%
Muerto por 2º tumor	38	6,7%
Muerto por otras causas	96	16,8%

Tabla 32. Situación de los pacientes al final del seguimiento.

De los 161 pacientes con recidiva, 122 (75,8%) había fallecido por su tumor, 32 (19,9%) estaban vivos con recidiva y 7 (4,4%) pacientes fallecieron por causas distintas al tumor renal.

En la Tabla 33 se detalla la situación de los pacientes en función del abordaje quirúrgico realizado.

Situación de los pacientes al final de seguimiento según el abordaje		
Situación	Laparoscópica	Abierta
Vivo sin enfermedad	132(63,2%)	150(41,6%)
Vivo con enfermedad	13(6,2%)	19(5,3%)
Muerto por cáncer renal	28(13,4%)	94(26%)
Muerto por 2º tumor	16(7,7%)	22(6,1%)
Muerto por otras causas	20(9,6%)	76(21,1%)

Tabla 33. Situación de los pacientes al final de seguimiento según el abordaje.

La mediana de supervivencia después de la recidiva fue de $27,7 \pm 34,7$ (0-204) con una mediana de 13 meses.

En la Tabla 34 se detalla la mediana de supervivencia después de la recidiva según el tratamiento administrado.

Supervivencia después de la recidiva según el tratamiento administrado					
Tratamiento	N	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana
Cirugía	31	54,6	46,8	1-204	50
Inmunoterapia	26	9,5	7	1-25	8,5
Antiangiogénicos	27	31,2	26,4	2-88	23
No tratamiento	58	13	25,5	0-159	3,5
Cirugía + antiangiogénicos	13	57,5	29	6-98	62
Cirugía + inmunoterapia	2	64	21,2	49-79	64

Tabla 34. Supervivencia después de la recidiva según el tratamiento administrado.

4.2 HOMOGENEIDAD DE AMBAS SERIES (búsqueda de sesgos).

Para esta búsqueda de sesgos agrupamos la variable “acceso quirúrgico” en: abierta (laparotomía + lumbotomía) y laparoscópica.

La comparación de las posibles variables confundentes según ambos grupos se detalla en la Tabla 35.

Búsqueda de sesgos ente las vías de acceso a la nefrectomía			
Variable	Abierta	Laparoscópica	p
Edad	63,3 ± 12,5	63,2 ± 13,2	0,91
Sexo:			0,85
• Varón	240(65,8%)	139(66,5%)	
• Mujer	125(34,2%)	70(33,5%)	
IMC:			0,005
• Bajo	3(1%)	1(0,5%)	
• Normal	86(28%)	31(14,8%)	

• Sobrepeso	153(49,8%)	122(58,4%)	
• Obesidad	65(21,2%)	55(26,3%)	
Índice de Charlson:			0,23
• 0-1	117(32,1%)	53(25,4%)	
• 2	90(24,7%)	58(27,8%)	
• ≥ 3	158(43,35)	98(46,9%)	
Clasificación ASA:			0,15
• I	26(7,1%)	6(2,9%)	
• II	205(56,2%)	121(57,9%)	
• III	133(36,4%)	82(39,2%)	
• IV	1(0,3%)	0	
Diagnóstico:			0,0001
• Incidental	205(56,2%)	161(77%)	
• Sintomático	160(43,8%)	48(23%)	
Tamaño en TAC:			0,0001
• ≤ 4	79(21,9%)	80(38,3%)	
• > 4 y ≤ 7	122(33,8%)	78(37,3%)	
• > 7 y ≤ 10	98(27,1%)	31(14,8%)	
• > 10	62(17,2%)	20(9,6%)	
Lateralidad:			0,93
• Derecho	187(51,2%)	106(50,7%)	
• Izquierdo	174(47,7%)	100(47,8%)	
• Bilateral	4(1,1%)	3(1,4%)	
Localización:			0,16
• Polo superior	153(41,9%)	95(45,5%)	
• Mesorrenal	131(35,9%)	59(28,2%)	
• Polo inferior	81(22,2%)	55(26,3%)	
Estadio cT:			0,1
• T1a	128(35,1%)	70(33,5%)	
• T1b	117(32,1%)	88(42,1%)	
• T2a	54(14,8%)	25(12%)	
• T2b	42(11,5%)	19(9,1%)	

• T3a	24(6,6%)	7(3,3%)	
Estadio cN:			0,37
• cN0	347(95,1%)	195(93,3%)	
• cN+	18(4,9%)	14(6,7%)	
Estadio cM:			0,14
• cM0	352(96,4%)	206(98,6%)	
• cM+	13(3,6%)	3(1,4%)	
Insf. Renal:			0,45
• No	342(93,7%)	199(95,2%)	
• Si	23(6,3%)	10(4,8%)	

Tabla 35. Búsqueda de sesgos ente las vías de acceso a la nefrectomía.

Los pacientes operados mediante un abordaje quirúrgico laparoscópico tenían más sobrepeso y obesidad ($p=0,005$), un mayor porcentaje de diagnóstico incidental ($p=0,000$) y un menor tamaño tumoral en la TAC ($p=0,0001$).

4.3 ANÁLISIS DE LA DURACIÓN DE LA CIRUGÍA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA NEFRECTOMÍA.

Para el análisis de la duración de la cirugía agrupamos la variable acceso quirúrgico a la nefrectomía en: abierta (laparotomía + lumbotomía) y laparoscópica.

La mediana de duración de la nefrectomía fue de 163 ± 52 (30-455) con una mediana de 155 minutos. En la Tabla 36 se compara la duración de la nefrectomía en función de la vía de abordaje quirúrgico.

Duración de la nefrectomía según la vía de abordaje				
Vía de abordaje	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana
Abierta	157	49	40-455	150
Laparoscópica	172	55	30-390	170

Tabla 36. Duración de la nefrectomía según la vía de abordaje.

La nefrectomía abierta tiene una menor duración que la laparoscópica estadísticamente significativa ($p=0,001$).

La duración de la nefrectomía laparoscópica ha disminuido con el tiempo según ha amentado la experiencia en dicha técnica ($p=0,000$), como se puede observar en la Tabla 37.

Duración de la nefrectomía laparoscópica por quinquenios					
Quinquenio	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
2000-2004	210	61	80-305	210	0,000
2005-2009	165	51	30-330	165	

Tabla 37. Duración de la nefrectomía laparoscópica por quinquenios.

Contrariamente la nefrectomía abierta con el paso de los quinquenios ha ido aumentando su duración ($p=0,01$), como se puede observar en la Tabla 38.

Duración de la nefrectomía abierta por quinquenios					
Quinquenio	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
1989-1994	117	67	70-165	117	0,01
1995-1999	159	50	70-315	150	
2000-2004	150	37	40-290	145	
2005-2009	178	77	80-455	167	

Tabla 38. Duración de la nefrectomía abierta por quinquenios.

En la Figura 28 construida con las medianas del tiempo de duración de las nefrectomías según el acceso quirúrgico y los quinquenios, se puede observar de forma más visual el aumento de duración de la nefrectomía con acceso abierto y la disminución de la misma cuando se realizó un acceso laparoscópico.

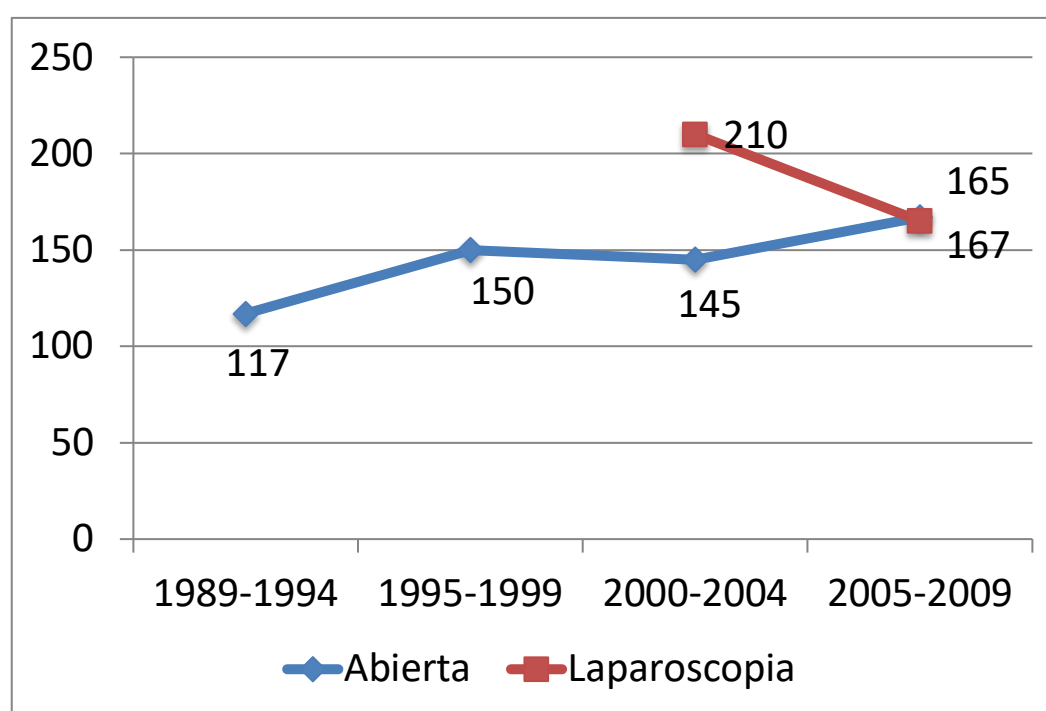


Figura 28. Duración (mediana) de la nefrectomía según el tipo de abordaje y los quinquenios.

En la Figura 29 se puede observar una estratificación por año del tiempo quirúrgico y su comparación entre ambos abordajes.

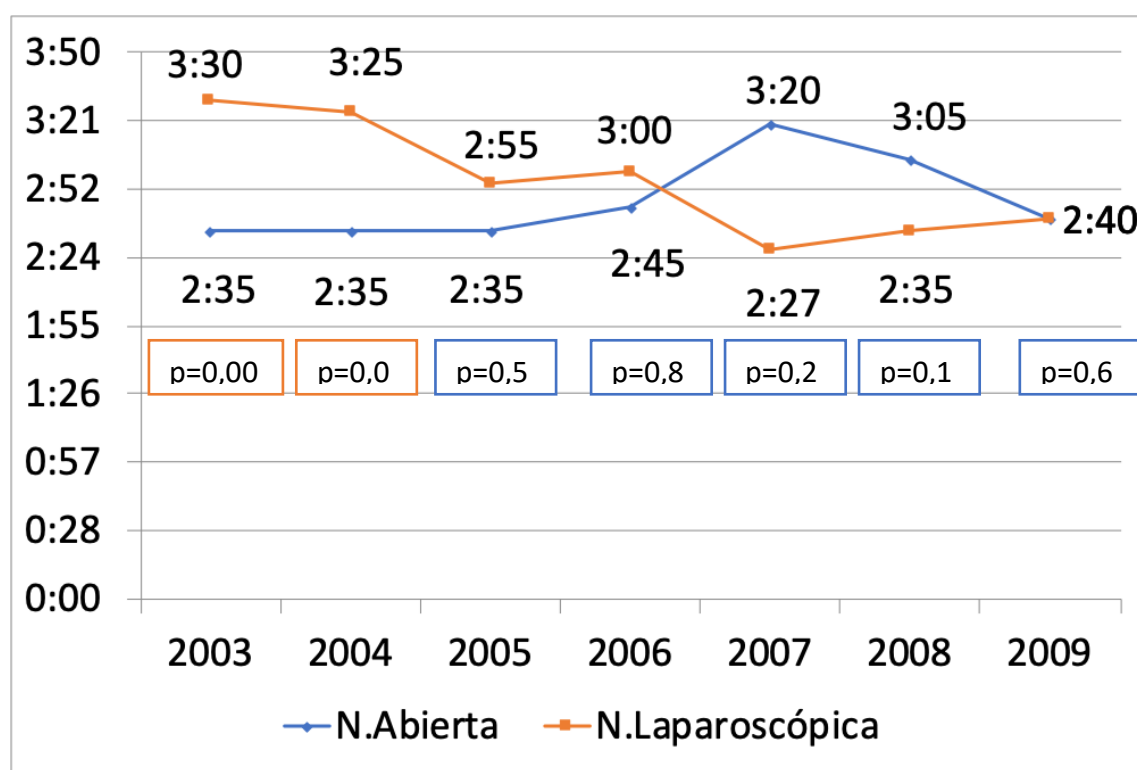


Figura 29. Estratificación por años del tiempo quirúrgico.

Si analizamos la diferencia del tiempo de cirugía entre las dos vías de acceso quirúrgico exclusivamente en el último quinquenio (2005-2009) observamos que no existen diferencias significativas ($p=0,23$), como se puede apreciar en la Tabla 39.

Comparación del tiempo de ambas vías de acceso en el quinquenio 2005-2009					
Vía de acceso	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
Abierta	178	77	80-455	167	0,23
Laparoscópica	165	51	30-330	165	

Tabla 39. Comparación del tiempo de ambas vías de acceso en el quinquenio 2005-2009.

El aumento en el tiempo del acceso abierto y la disminución en el acceso laparoscópico en el último quinquenio (2005-2009), podría estar influido por el estadio clínico de los pacientes que se han intervenido. Los pacientes con abordaje laparoscópico tenían un porcentaje de tumores localizados muy superior a los intervenidos mediante un acceso abierto (90% vs 64,9%) de forma estadísticamente significativa ($p=0,000$), como se puede observar en la Tabla 40.

Situación de los pacientes al final de seguimiento		
Estadio Clínico	Laparoscópica	Abierta
Localizado	90,9%	64,9%
Localmente avanzado	2,3%	8,1%
Afectación ganglionar	5,1%	16,2%
Metástasis	1,7%	10,8%

Tabla 40. Situación de los pacientes al final de seguimiento.

Para evaluar las variables que influyen en la duración del tiempo quirúrgico realizamos un análisis univariante. Al no existir en la literatura una definición clara de las posibles variables que influyen en el tiempo quirúrgico, hemos incluidos las que tienen una lógica que podrían influir en dicho tiempo, como se detalla en la Tabla 41.

Análisis univariante de las variables que pueden influir en el tiempo quirúrgico					
Variable	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
Sexo:					0,01
• Hombre	167	53	30-390	160	

• Mujer	155	49	70-455	155	
Peso paciente:					0,28
• Normal	158	47	55-305	152	
• Sobrepeso	167	54	30-455	174	
• Obesidad	163	50	70-390	170	
Índice de Charlson:					0,02
• 0-1	154	44	35-310	155	
• 2	167	52	40-390	165	
• ≥ 3	168	56	30-455	155	
Tamaño tumoral:					0,24
• ≤ 4 cm	160	53	40-305		
• > 4 y ≤ 7cm	162	51	35-455		
• >7 y ≤ 10cm	166	51	30-395		
• > 10cm	177	53	80-315		
Estadio Clínico:					0,004
• Localizado	160	50	30-455	155	
• Localmente avanzado	193	65	55-315	190	
• Afectación ganglionar	182	57	35-310	185	
• Metástasis	188	56	110- 280	185	
Quinquenios:					0,28
• 89-94	117	67	70-165		
• 95-99	159	50	70-315		
• 00-04	162	49	40-305		
• 05-09	168	55	30-455		
Vía de acceso:					0,001
• Abierta	157	49	40-455	150	
• Laparoscópica	172	55	30-390	170	

Tabla 41. Análisis univariante de las variables que pueden influir en el tiempo quirúrgico.

El sexo ($p=0,01$), el índice de Charlson ($p=0,02$), el estadio clínico ($p=0,004$) y el acceso a la nefrectomía ($p=0,001$) se relacionan con el tiempo de duración de la nefrectomía.

Las variables significativas extraídas del análisis univariante se han incluido en el multivariante (regresión lineal múltiple) obteniendo los resultados que se puede observar en la Tabla 42.

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	10792,186	790,764		13,648	,000	9238,455	12345,917
	Sexo	-668,750	298,315	-,099	-2,242	,025	-1254,893	-82,608
	CHARSLON1	280,410	163,809	,076	1,712	,088	-41,450	602,270
	EstadioClinico	699,966	213,979	,144	3,271	,001	279,530	1120,403
	Acceso3	-961,841	281,137	-,151	-3,421	,001	-1514,234	-409,449

a. Variable dependiente: T_Cirugia

Tabla 42. Resultados del análisis multivariante (regresión lineal múltiple).

Podemos observar que las variables pronósticas independientes que influyen en el tiempo quirúrgico son el estadio clínico ($p=0,001$) y la vía de acceso quirúrgico a la nefrectomía ($p=0,001$) y con menor peso el sexo ($p=0,02$). El índice de Charlson tiene una tendencia muy importante a la significación estadística ($p=0,08$).

Ya que en el último quinquenio se igualó el tiempo quirúrgico entre ambas vías de acceso quirúrgico, vamos a realizar el mismo análisis uni y multivariante exclusivamente para el quinquenio 2005-2009.

Al introducir en el análisis multivariante las variables significativas y cuasi significativas obtenidas en el anterior análisis multivariante y, depurar el modelo con método “atrás”, en el 3º paso obtenemos solamente el estadio clínico se comporta como una variable pronóstica independiente ($p=0,047$) y el índice de Charlson tiene una tendencia muy importante a la significación ($p=0,064$), como se puede observar en la Tabla 43. Mientras que el acceso quirúrgico en el primer paso tiene una $p=0,48$ excluyéndose del modelo.

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
	B	Error tip.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	8644,246	1190,109		7,263	,000	6297,891	10990,601
Sexo	-580,433	474,935	-,084	-1,222	,223	-1516,788	355,923
CHARSLON1	462,139	279,474	,114	1,654	,100	-88,857	1013,135
EstadioClinico	541,077	323,344	,120	1,673	,096	-96,411	1178,565
Acceso3	443,144	631,686	,050	,702	,484	-802,255	1688,543
2 (Constante)	9031,871	1052,771		8,579	,000	6956,342	11107,400
Sexo	-553,176	472,762	-,080	-1,170	,243	-1485,221	378,869
CHARSLON1	465,985	279,077	,115	1,670	,096	-84,213	1016,184
EstadioClinico	607,841	308,642	,134	1,969	,050	-,643	1216,325
3 (Constante)	8152,956	738,288		11,043	,000	6697,469	9608,443
CHARSLON1	514,246	276,257	,127	1,861	,064	-30,377	1058,870
EstadioClinico	616,746	308,822	,136	1,997	,047	7,925	1225,568

a. Variable dependiente: T_Cirugia

Tabla 43. Resultados del análisis multivariante (regresión lineal múltiple) en los pacientes del quinquenio 2005-2009.

En resumen, en el total de la serie el acceso quirúrgico laparoscópico se comportó con un factor pronóstico independiente ($p=0,001$) de prolongación del tiempo quirúrgico. Esto fue debido fundamentalmente a la curva de aprendizaje de la técnica (2000-2004). Ya que cuando se analiza exclusivamente el último quinquenio (2005-2009), el acceso laparoscópico ($p=0,48$) no se comportó como un factor independiente de prolongación del tiempo quirúrgico.

4.4 ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA NEFRECTOMÍA.

Para el análisis de las complicaciones agrupamos la variable acceso quirúrgico a la nefrectomía en: abierta (laparotomía anterior + lumbotomía) y laparoscópica.

Presentaron complicaciones de cualquier índole el 32,1% (117 casos) de los pacientes operados con cirugía abierta frente al 11% (23 casos) de los intervenidos mediante cirugía laparoscópica ($p=0,000$) (Tabla 44).

Complicaciones según la vía de acceso a la nefrectomía			
Complicaciones	Abierta	Laparoscópica	p
• No	248(67,9%)	186(89%)	0,000
• I	5(1,4%)	4(1,9%)	
• II	96(26,3%)	10(4,8%)	
• III	9(2,5%)	2(1,0%)	
• IV	6(1,6%)	6(2,9%)	
• V	1(0,3%)	1(0,5%)	

Tabla 44. Complicaciones según la vía de acceso a la nefrectomía.

Al agrupar las complicaciones en: ausencia o complicaciones leves (0-I), moderadas (II) o graves (III-V), los pacientes intervenidos mediante un acceso laparoscópico tuvieron menos complicaciones leves y menos moderadas ($p=0,000$), sin que se observen diferencias en cuanto a las graves como se puede observar en la Tabla 45.

Complicaciones según la vía de acceso a la nefrectomía			
Complicaciones	Abierta	Laparoscópica	p
• 0-I	253(69,3%)	190(90,9%)	0,000
• II	96(26,3%)	10(4,8%)	
• III-V	16(4,4%)	9(4,3%)	

Tabla 45. Complicaciones según la vía de acceso a la nefrectomía.

La necesidad de transfusión hemática intra o postoperatoria fue mayor en el acceso abierto (18,6%) de forma estadísticamente significativa ($p=0,000$), como se puede observar en la Tabla 46.

Necesidad de transfusión hemática según la vía de acceso a la nefrectomía			
Transfusión	Abierta	Laparoscópica	p
• No	297(81,4%)	207(99%)	0,000
• Si	68(18,6%)	2(1%)	

Tabla 46. Necesidad de transfusión hemática según la vía de acceso a la nefrectomía.

La lesión esplénica que necesitó de esplenectomía en las nefrectomías izquierdas fue mucho más frecuente cuando el acceso fue abierto (7,5% - 13 casos) que en el acceso laparoscópico en el que no fue necesario practicar ninguna esplenectomía ($p=0,005$).

En resumen, los pacientes con acceso laparoscópico a la nefrectomía presentaron con respecto a los pacientes con acceso abierto:

- Menos complicaciones de cualquier índole ($p=0,000$).
- Menos complicaciones leves y moderadas ($p=0,000$).
- Menos necesidades de transfusión hemática ($p=0,000$).
- Menos tasa de esplenectomía en las nefrectomías izquierdas ($p=0,005$).

4.4.1 Factores de riesgo de complicaciones:

En el análisis univariante (regresión logística binaria) se han introducido todas las variables que pudieran influir en el desarrollo de complicaciones y la vía de acceso a la nefrectomía.

En el análisis univariante se observa una relación entre la existencia de complicaciones y la clasificación ASA ($p=0,03$), el tipo de diagnóstico (incidental vs sintomático) ($p=0,02$), el tamaño de la neoformación en la TAC (0,001) y la vía de acceso a la nefrectomía ($p=0,000$). Se ha observado una tendencia a la significación en la edad ($p=0,07$), como se puede observar en la Tabla 47.

Factores de riesgo de complicaciones. Análisis univariante.			
Variable	OR	IC 95%	p
Edad	1,16	0,98-1,38	0,07
Sexo	0,86	0,57-1,29	0,46
IMC	0,85	0,63-1,15	0,30
I. Charlson	1,02	0,82-1,28	0,81
ASA	1,45	1,03-2,02	0,03
Tipo Diagnóstico	1,57	1,06-2,31	0,02
Tamaño TAC	1,42	1,16-1,75	0,001

Lateralidad	1,06	0,74-1,52	0,74
Estadio Clínico	1,03	0,77-1,38	0,82
Tipo de acceso	3,81	2,34-6,20	0,000

Tabla 47. Factores de riesgo de complicaciones. Análisis univariante.

En el análisis multivariante se introducen todas las variables con significación estadística y la variable edad (tendencia a la significación).

Los pacientes con una clasificación ASA de III-IV (OR=1,68, p=0,01), el tamaño tumoral mayor de 10 cm en la TAC (OR=2,44, p=0,02) y el acceso abierto a la nefrectomía (OR=3,53, p=0,000) se comportaron como variables pronósticas independientes en relación con las complicaciones postoperatorias, como se puede observar en la Tabla 48.

Factores de riesgo de complicaciones. Análisis multivariante.			
Variable	OR	IC 95%	p
Edad:			0,55
• ≤ 50	Referencia		
• 51-60	0,86	0,41-1,78	0,68
• 61-70	1,23	0,66-2,32	0,51
• 71-80	1,42	0,74-2,70	0,28
• > 80	1,39	0,49-3,94	0,53
ASA:			0,01
• I-II	Referencia		
• III-IV	1,68	1,10-2,56	
Tipo Diagnóstico:			0,75
• Incidental	Referencia		
• Sintomático	1,07	0,68-1,69	
Tamaño en TAC:			0,08

• < 4	Referencia		
• > 4 y ≤ 7	1,14	0,66-1,95	0,63
• > 7 y ≤ 10	1,65	0,92-2,99	0,09
• > 10	2,44	1,12-5,32	0,02
Estadio clínico:			0,32
• Localizado	Referencia		
• Loc. avanzado	1,64	0,63-4,27	0,31
• Afec. ganglionar	0,43	0,13-1,43	0,17
• Metástasis	0,72	0,21-5,86	0,60
Acceso quirúrgico:			0,000
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	3,53	2,13-5,87	

Tabla 48. Factores de riesgo de complicaciones. Análisis multivariante.

No se han observado diferencias significativas en las complicaciones en los pacientes con acceso quirúrgico laparoscópico entre el quinquenio 2000-2004 (curva de aprendizaje) y el quinquenio 2005-2009 (consolidación de la técnica) Tabla 49.

Complicaciones en la vía de acceso laparoscópica según quinquenios			
Complicaciones	2000-2004	2005-2009	p
• 0-I	33(97,1%)	157(89,7%)	0,33
• II	1(2,9%)	9(5,1%)	
• III-V	0	9(5,1%)	

Tabla 49. Complicaciones en la vía de acceso laparoscópica según quinquenios.

No se han observado diferencias entre ambos quinquenios en cuanto la edad (p=0,18), la clasificación ASA (P=0,18), el tipo de diagnóstico (p=0,37) y

el estadio clínico ($p=0,69$). En cambio, si se han observado diferencias en el tamaño de los tumores intervenidos en ambos quinquenios ($p= 0,002$). En el último quinquenio se han intervenido tumores de mayor tamaño como se detalla en la Tabla 50:

Cambios en el tamaño tumoral en los pacientes intervenidos por laparoscópica según quinquenios			
Tamaño TAC	2000-2004	2005-2009	p
• $\leq 4\text{cm}$	19(55,9%)	47(26,9%)	0,002
• $> 4 \text{ y } \leq 7\text{cm}$	13(38,2%)	82(46,9%)	
• $> 7 \text{ y } \leq 10\text{cm}$	0	36(20,6%)	
• $> 10\text{cm}$	2(5,9%)	10(5,7%)	

Tabla 50. Cambios en el tamaño tumoral en los pacientes intervenidos por laparoscópica según quinquenios.

Al introducir en el multivariante las variables con una $p < 0,2$: edad, clasificación ASA y tamaño tumoral en TAC. No existe ninguna variable que se comporte como factor pronóstico independiente de complicaciones, pero la edad ($p=0,09$) y la clasificación ASA ($p=0,06$) tienen una tendencia importante a la significación, mientras que el tamaño tumoral en la TAC pierde completamente la significación ($p=0,21$).

En resumen, los pacientes con acceso laparoscópico tienen de forma significativa menos complicaciones de cualquier índole, menos necesidades de transfusión y menos tasa de esplenectomía en las nefrectomías izquierdas. El acceso quirúrgico abierto multiplica por 3,53 veces la probabilidad de complicaciones con respecto al acceso laparoscópico. La tasa de

complicaciones en la nefrectomía laparoscópica se ha mantenido estable en ambos quinquenios, aunque en el segundo quinquenio se han intervenido tumores de mayor tamaño.

4.5 ANÁLISIS DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA NEFRECTOMÍA.

Para el análisis de la estancia hospitalaria agrupamos la variable acceso quirúrgico a la nefrectomía en: abierta (laparotomía + lumbotomía) y laparoscópica.

La estancia media de la serie fue de $8,3 \pm 8,3$ (1-67) con una mediana de 6 días.

Al comparar la media de estancia entre ambas vías de acceso a la nefrectomía se observa una menor estancia de forma estadísticamente significativa ($p=0,000$) en los pacientes en los que la vía de acceso fue laparoscópica, como se puede observar en la Tabla 51.

Comparación de la estancia media entre ambas vías de abordaje					
Vía de acceso	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
Laparoscópica	4,8	3,8	1-50	4	0,000
Abierta	10,4	9,5	3-67	7	

Tabla 51. Comparación de la estancia media entre ambas vías de abordaje.

Al analizar la estancia media por quinquenio de los pacientes con un acceso abierto a la nefrectomía, observamos una disminución significativa de la

misma a partir del 3º quinquenio (2000-2004), como se puede observar en la Tabla 52.

Comparación de la estancia media por quinquenio con acceso abierto					
Quinquenio	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
1989-1994	15,6	13	4-65	11	0,000
1995-1999	10,4	9,2	3-67	7	
2000-2004	8,2	6,4	4-50	6	
2005-2009	8,8	8,8	3-43	6	

Tabla 52. Comparación de la estancia media por quinquenio con acceso abierto.

En cambio, al analizar la estancia media por quinquenios en los pacientes con acceso laparoscópico a la nefrectomía, aunque se observa una disminución de la misma en el último quinquenio ésta no llega a ser significativa ($p=0,61$), como se puede observar en la Tabla 53.

Comparación de la estancia media por quinquenio con acceso laparoscópico					
Quinquenio	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
2000-2004	5,1	2,2	2-12	5	0,61
2005-2009	4,7	4,0	1-50	4	

Tabla 53. Comparación de la estancia media por quinquenio con acceso laparoscópico.

En la Figura 30, construida con las medianas de la estancia según el acceso quirúrgico y los quinquenios, se puede observar de forma más visual el descenso de la estancia hospitalaria en los dos primeros quinquenios y su

posterior estabilización en los pacientes con acceso quirúrgico abierto y, el descenso en los pacientes con acceso laparoscópico.

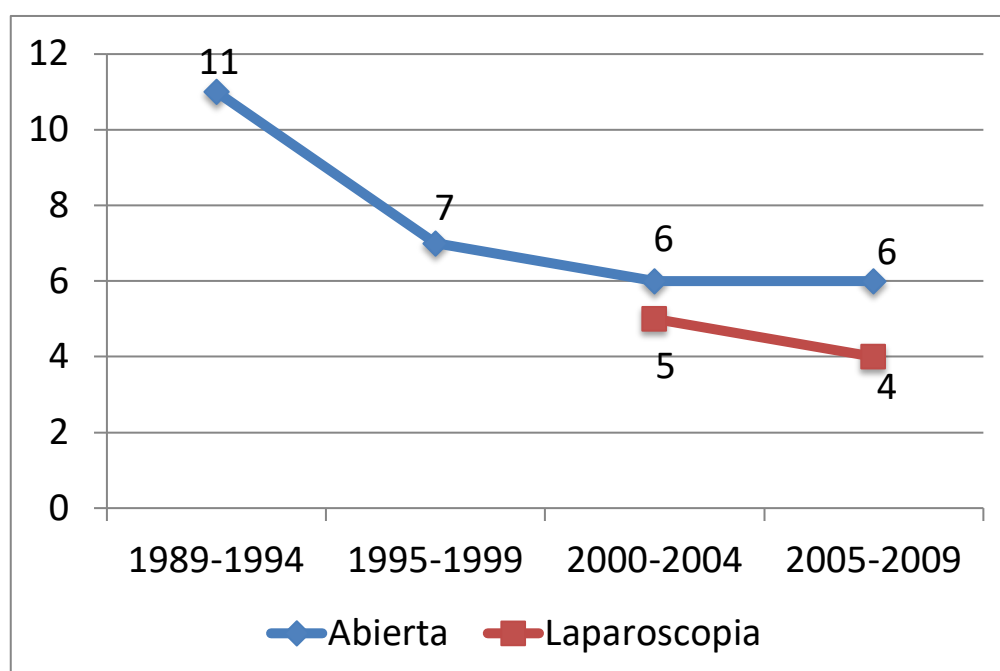


Figura 30. Estancia hospitalaria (mediana) de la nefrectomía según el tipo de abordaje y los quinquenios.

Al comparar la estancia hospitalaria media entre ambas vías de abordaje a la nefrectomía en los 2 últimos quinquenios, observamos que se siguen manteniendo las diferencias de forma significativa ($p=0,000$) a favor del acceso laparoscópico, como se observa en la Tabla 54:

Comparación de la estancia media entre ambas vías de abordaje en los dos últimos quinquenios					
Vía de acceso	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
Laparoscópica	4,8	3,8	1-50	4	0,000
Abierta	8,3	6,9	3-50	6	

Tabla 54. Comparación de la estancia media entre ambas vías de abordaje en los dos últimos quinquenios.

Para el análisis uni y multivariante se han seleccionado los pacientes de los dos últimos quinquenios, ya que en este período de tiempo se siguieron los mismos criterios de ingreso preoperatorio corto y alta precoz.

Se ha considerado que las siguientes variables podrían influir en la estancia hospitalaria son: sexo, índice de masa corporal, índice de Charlson, clasificación ASA, el tamaño tumoral, el estadio clínico, el acceso quirúrgico, el quinquenio de la intervención y la existencia de complicaciones.

En el análisis univariante se han incluido las variables anteriores, como se puede observar en la Tabla 55.

Análisis univariante de las variables que pueden influir en el tiempo quirúrgico					
Variable	Media	Des.Tipi.	Min-Máx.	Mediana	p
Sexo:					0,055
• Hombre	6,8	6,6	1-50	5	
• Mujer	5,6	3	2-20	5	
Peso paciente:					0,41
• Normal	6,6	5,2	3-35	5	
• Sobrepeso	6,5	6,6	1-50	5	
• Obesidad	5,6	3	2-16	5	
Índice de Charlson:					0,01
• 0-1	5,6	3	2-22	5	
• 2	5,6	3,1	2-20	5	
• ≥ 3	7,4	7,7	1-50	5	
Clasificación ASA:					0,000
• ASA I-II	5,4	2,8	2-22	5	

• ASA III-IV	7,9	8,2	1-50	5	
Tamaño tumoral:					0,66
• ≤ 4 cm	6,6	6,6	1-50	5	
• > 4 y ≤ 7cm	6	5	2-50	5	
• >7 y ≤ 10cm	6,9	6,6	2-43	5	
• > 10cm	6,5	3,7	4-25	6	
Estadio Clínico:					0,56
• Localizado	6,3	5,6	1-50	5	
• Localmente avanzado	6,4	5,6	2-25	5	
• Afectación ganglionar	5,6	2	3-11	6	
• Metástasis	8,7	11,8	3-42	4,5	
Quinquenios:					0,000
• 00-04	7,6	5,9	2-50	6	
• 05-09	5,4	5,3	1-50	4	
Vía de acceso:					0,000
• Abierta	8,3	6,9	3-50	6	
• Laparoscópica	4,8	3,8	1-50	4	
Complicaciones Clavien:					0,000
• 0-1	5,2	3,4	1-50	5	
• II	10,6	8,6	3-50	7	
• III-IV	13	12,3	2-43	9	

Tabla 55. Análisis univariante de las variables que pueden influir en el tiempo quirúrgico.

El índice de Charlson ($p=0,01$), la clasificación ASA ($p=0,000$), el quinquenio en el que se efectuó la nefrectomía ($p=0,000$), la vía de acceso a la nefrectomía ($p=0,000$) y la existencia y gravedad de las complicaciones ($p=0,000$) influyeron directamente en el aumento de la estancia hospitalaria. El sexo tuvo una importante tendencia a la significación ($p=0,055$).

En el análisis multivariante (regresión lineal múltiple) se incluyeron las variables identificadas en el análisis univariante (Tabla 56). La existencia de complicaciones ($p=0,000$) y el acceso quirúrgico a la nefrectomía ($p=0,000$) se comportaron como variables pronósticas independientes en la prolongación de la estancia hospitalaria. La clasificación ASA presentó una tendencia importante a la significación ($p=0,08$).

Coeficientes ^a								
Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95,0% para B	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	-2,310	3,164		-,730	,466	-8,531	3,911
	Sexo	-,706	,562	-,059	-1,257	,210	-1,811	,399
	CHARSLON1	,411	,386	,060	1,064	,288	-,348	1,170
	ASA2	1,215	,692	,104	1,756	,080	-,146	2,576
	Quinquenios	-,340	,678	-,030	-,500	,617	-1,674	,995
	Acceso3	2,525	,685	,221	3,687	,000	1,179	3,872
	Clavien2	3,713	,520	,337	7,135	,000	2,689	4,736

a. Variable dependiente: Estancia

Tabla 56. Análisis multivariante (regresión lineal múltiple) estancia hospitalaria.

En resumen, la estancia hospitalaria ha ido disminuyendo a lo largo del estudio. El acceso a la nefrectomía ($p=0,000$) y la aparición de complicaciones ($p=0,000$) se comportaron como factores pronóstico independientes de prolongación de la estancia hospitalaria

4.6 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA SEGÚN LA VÍA DE ABORDAJE A LA NEFRECTOMÍA.

La media de seguimiento de la serie fue de $98,9 \pm 65,1$ (1-303) con una mediana de 90,5 meses. De $112,2 \pm 73,9$ (1-303) con una mediana de 112 meses para los pacientes con acceso quirúrgico abierto y de $75,6 \pm 36,2$ (1-

158) con una mediana de 79 meses para los pacientes con acceso laparoscópico.

Para el análisis de la supervivencia agrupamos la variable acceso quirúrgico a la nefrectomía en: abierta (laparotomía + lumbotomía) y laparoscópica.

4.6.1 Supervivencia de la serie.

La supervivencia global de la serie en función del tiempo se detalla en la Figura 31.

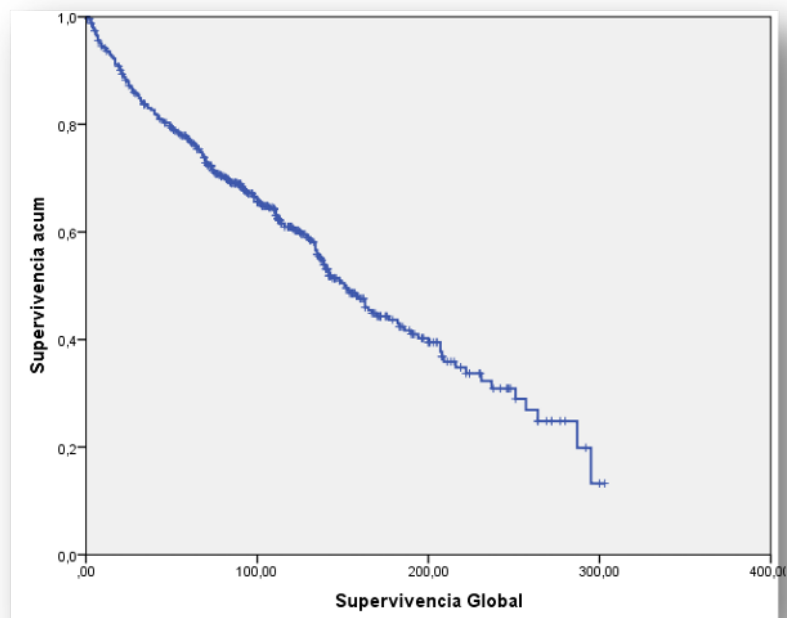


Figura 31. Supervivencia global de la serie.

La supervivencia libre de recidiva en función del tiempo se detalla en la Figura 32.

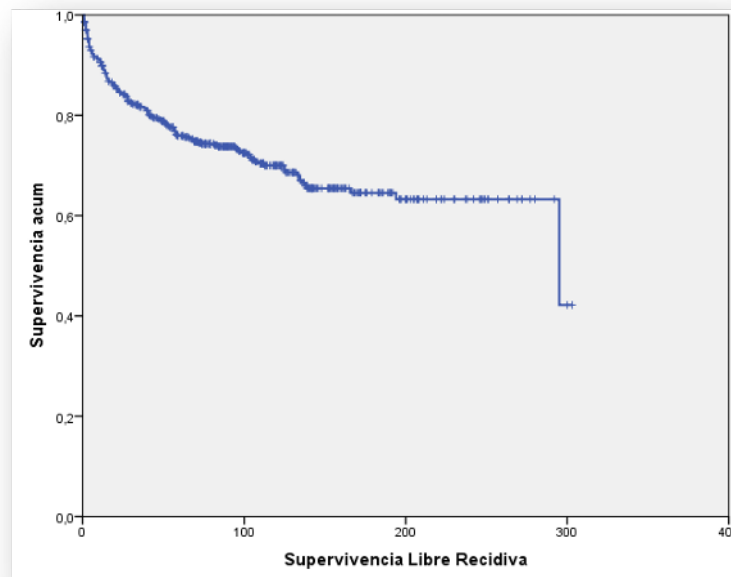


Figura 32. Supervivencia Libre de Recidiva de la serie.

La supervivencia cáncer específica en función del tiempo se detalla en la Figura 33.

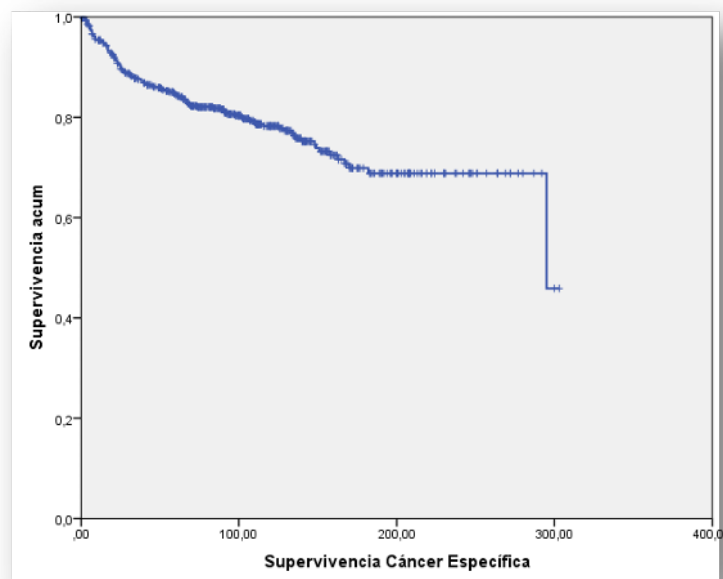


Figura 33. Supervivencia cáncer específica de la serie.

En la Tabla 57 se detallan a los 3, 5, 8, 10 y 15 años la supervivencia global, libre de recidiva y cáncer específica.

Supervivencia de la serie			
Años	Global	Libre de Recidiva	Cáncer Específica
3	83%	81,7%	87,6%
5	77%	75,9%	84,4%
8	67,1%	73,1%	82,5%
10	60,9%	70%	78,2%
15	43,7%	64,6%	69,6%

Tabla 57. Supervivencia de la serie.

La mediana de supervivencia después de la recidiva fue de $27,7 \pm 34,7$ (0-204) con una mediana de 13 meses.

4.6.2 Comparación de la supervivencia global entre ambos grupos de abordaje quirúrgico.

Como se observa en la Figura 34 no se han objetivado diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos de abordaje quirúrgico ($p=0,53$).

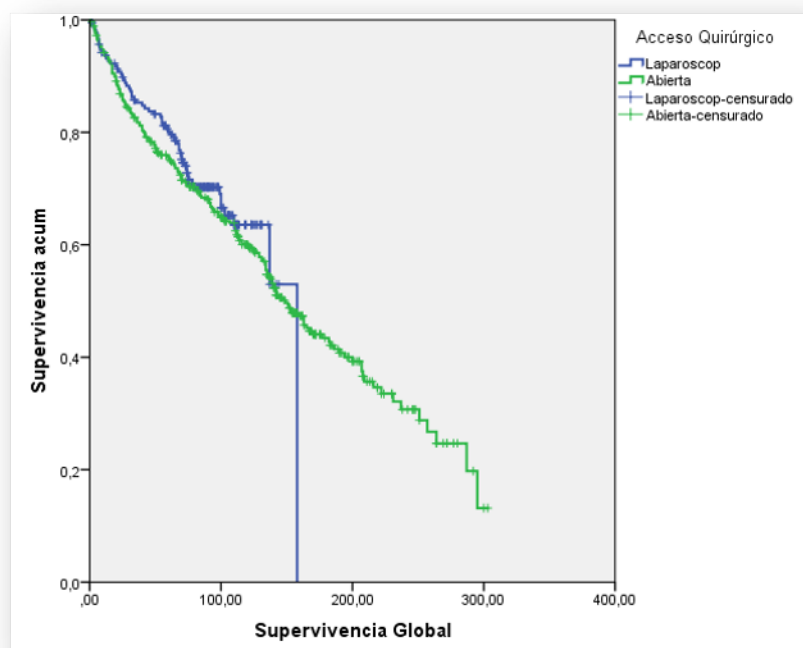


Figura 34. Comparación de la supervivencia global entre ambos grupos de abordaje quirúrgico.

En el análisis univariante la edad ($p=0,000$), el índice de Charlson ($p=0,000$), la clasificación ASA ($p=0,000$), el tipo de diagnóstico ($p=0,03$), el tamaño tumoral ($p=0,02$), el estadio clínico ($p=0,000$) y el tratamiento de la recidiva ($p=0,000$) se relacionaron con la supervivencia global, como se puede observar en la Tabla 58.

Supervivencia Global. Análisis univariante.			
Variable	HR	IC 95%	p
Edad:			0,000
• ≤ 50	Referencia		
• 51-60	1,70	0,96-3,00	0,06
• 61-70	2,92	1,78-4,79	0,000
• 71-80	3,90	2,37-6,39	0,000
• > 80	6,02	3,18-11,4	0,000
IMC:			0,65

• Normal	Referencia		
• Sobrepeso	0,98	0,71-1,34	0,89
• Obesidad	0,85	0,57-1,25	0,40
Índice de Charlson:			0,000
• 0-1	Referencia		
• 2	1,41	0,95-2,10	0,09
• ≥ 3	2,99	2,15-4,16	0,000
ASA:			0,000
• I-II	Referencia		
• III-IV	2,52	1,97-3,22	
Tipo Diagnóstico:			0,03
• Incidental	Referencia		
• Sintomático	1,31	1,02-1,68	
Tamaño en TAC:			0,02
• < 4	Referencia		
• > 4 y ≤ 7	1,11	0,81-1,54	0,51
• > 7 y ≤ 10	1,60	1,14-2,24	0,007
• > 10	1,41	0,87-2,24	0,15
Estadio clínico:			0,000
• Localizado	Referencia		
• Loc. avanzado	1,67	0,91-3,06	0,09
• Afec. ganglionar	1,54	0,84-2,83	0,16
• Metástasis	6,48	3,75-11,22	0,000
Acceso quirúrgico:			0,53
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,10	0,82-1,48	
Tratamiento recidiva:			0,000
• No	Referencia	1,99-3,47	
• Si	2,63		

Tabla 58. Supervivencia Global. Análisis univariante.

Incluimos en el análisis multivariante las variables identificadas en el univariante y el acceso quirúrgico. La edad ($p=0,000$), el índice de Charlson ($p=0,000$), la clasificación ASA ($p=0,004$), el estadio clínico ($p=0,002$) y el tratamiento de la recidiva ($p=0,000$) se comportaron como factores pronósticos independientes de mortalidad global. El tipo de acceso quirúrgico a la nefrectomía no se relacionó con la supervivencia global ($p=0,96$).

4.6.3 Comparación de la supervivencia cáncer específica entre ambos grupos de abordaje quirúrgico.

Como se observa en la Figura 35 existe una diferencia en la supervivencia cáncer específica significativa ($p=0,045$) a favor del acceso quirúrgico laparoscópico.

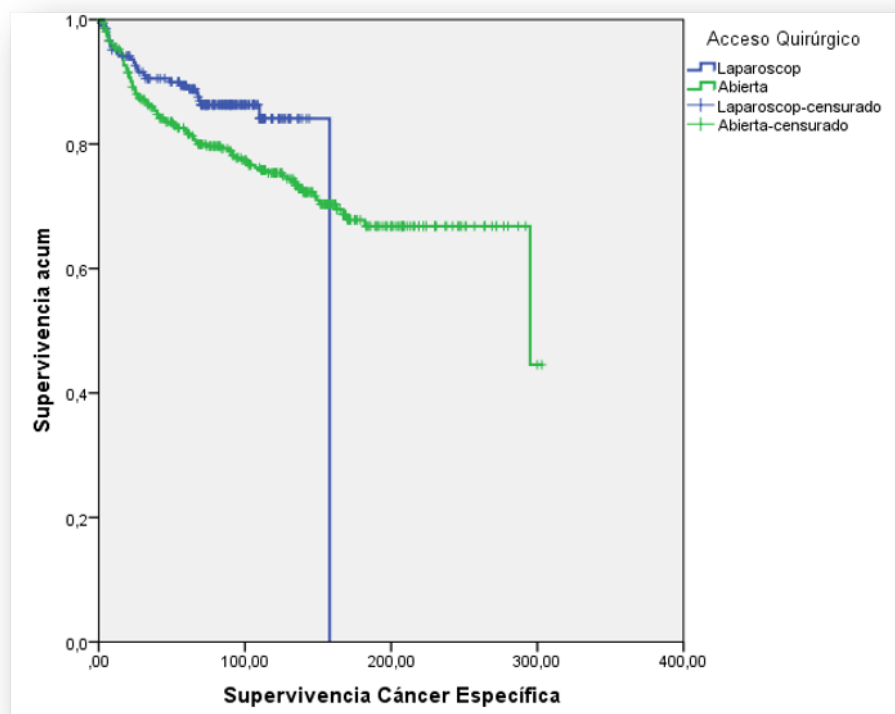


Figura 35. Comparación de la supervivencia cáncer específica entre ambos grupos de abordaje quirúrgico.

En el análisis univariante el índice de Charlson ($p=0,000$), la clasificación ASA ($p=0,000$), el tipo de diagnóstico ($p=0,000$), el tamaño tumoral ($p=0,000$), el estadio clínico ($p=0,000$), el acceso quirúrgico a la nefrectomía ($p=0,045$) y el tratamiento de la recidiva ($p=0,000$) se relacionaron con la mortalidad cáncer específica, como se puede observar en la Tabla 59. La edad presentó una importante tendencia a la significación estadística ($p=0,08$).

Supervivencia Cáncer Específica. Análisis univariante.			
Variable	HR	IC 95%	p
Edad:			0,08
• ≤ 50	Referencia		
• 51-60	1,43	0,70-2,93	0,32
• 61-70	2,23	1,21-4,11	0,10
• 71-80	1,96	1,04-3,72	0,04
• > 80	2,25	0,85-3,72	0,10
IMC:			0,79
• Normal	Referencia		
• Sobrepeso	1,16	0,72-1,89	0,54
• Obesidad	1,03	0,58-1,84	0,91
Índice de Charlson:			0,000
• 0-1	Referencia		
• 2	1,41	0,78-2,58	0,26
• ≥ 3	3,21	1,96-5,26	0,000
ASA:			0,000
• I-II	Referencia		
• III-IV	2,45	1,71-3,51	
Tipo Diagnóstico:			0,000
• Incidental	Referencia		
• Sintomático	3,45	2,37-5,02	

Tamaño en TAC:			0,000
• < 4	Referencia		
• > 4 y ≤ 7	2,21	1,18-4,11	0,01
• > 7 y ≤ 10	4,72	2,55-8,74	0,000
• > 10	5,22	2,61-10,44	0,000
Estadio clínico:			0,000
• Localizado	Referencia		
• Loc. avanzado	3,76	2,01-7,10	0,000
• Afec. ganglionar	3,54	1,88-6,63	0,000
• Metástasis	11,80	6,52-21,31	0,000
Acceso quirúrgico:			0,045
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,56	1,01-2,40	
Tratamiento recidiva:			0,000
• No	Referencia		
• Si	6,92	4,83-9,92	

Tabla 59. Supervivencia Cáncer Específica. Análisis univariante.

Se incluyeron en el análisis multivariante las variables identificadas en el univariante y el acceso quirúrgico. El índice de Charlson ($p=0,000$), el tipo de diagnóstico ($p=0,004$), el tamaño tumoral ($p=0,01$), el estadio clínico ($p=0,000$) y el tratamiento de la recidiva ($p=0,000$) se comportaron como factores pronóstico independientes de supervivencia cáncer específica. El tipo de acceso quirúrgico a la nefrectomía no se relacionó con la mortalidad cáncer específica ($p=0,84$).

4.6.4 Comparación de la supervivencia libre de recidiva entre ambos grupos de abordaje quirúrgico.

Como se observa en el Figura 36 no existe una diferencia significativa en la supervivencia libre de recidiva ($p=0,13$) entre ambos accesos quirúrgicos.

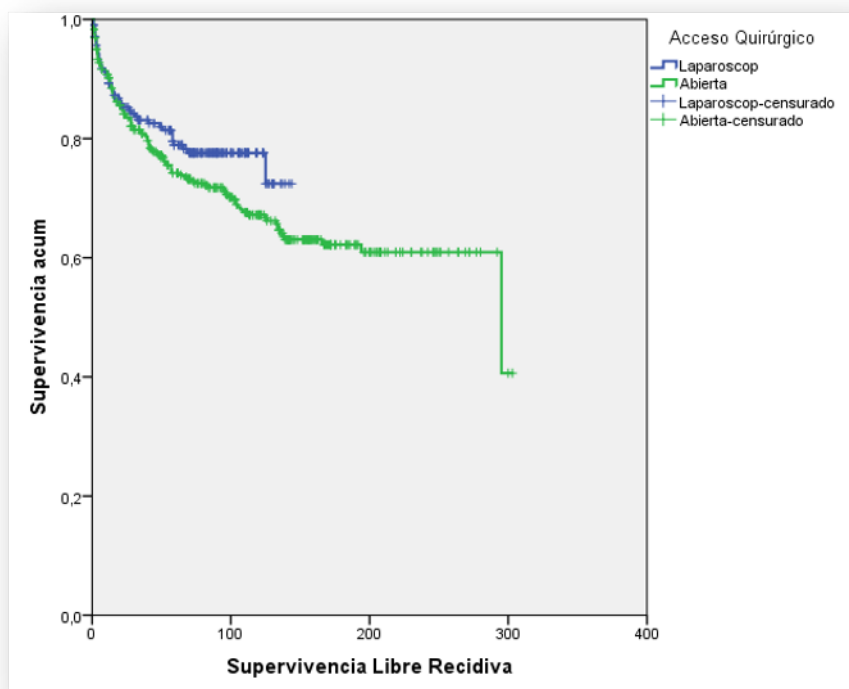


Figura 36. Comparación de la supervivencia libre de recidiva entre ambos grupos de abordaje quirúrgico.

En el análisis univariante el índice de Charlson ($p=0,000$), la clasificación ASA ($p=0,000$), el tipo de diagnóstico ($p=0,000$), el tamaño tumoral ($p=0,000$) y el estadio clínico ($p=0,000$) se relacionaron con la supervivencia libre de recidiva, como se puede observar en la Tabla 60. El acceso quirúrgico a la nefrectomía no se relacionó de forma significativa ($p=0,13$) con la supervivencia libre de recidiva

Supervivencia Libre de Recidiva. Análisis univariante.			
Variable	HR	IC 95%	p
Edad:			0,25
• ≤ 50	Referencia		
• 51-60	1,37	0,78-2,42	0,27
• 61-70	1,77	1,08-2,91	0,02
• 71-80	1,50	0,89-2,52	0,13
• > 80	1,41	0,57-3,50	0,46
IMC:			0,82
• Normal	Referencia		
• Sobrepeso	1,14	0,75-1,73	0,54
• Obesidad	1,12	0,87-1,83	0,65
Índice de Charlson:			0,000
• 0-1	Referencia		
• 2	1,61	0,99-2,62	0,055
• ≥ 3	2,75	1,81-4,18	0,000
ASA:			0,000
• I-II	Referencia		
• III-IV	1,93	1,42-2,64	
Tipo Diagnóstico:			0,000
• Incidental	Referencia		
• Sintomático	3,75	2,71-5,20	
Tamaño en TAC:			0,000
• < 4	Referencia		
• > 4 y ≤ 7	2,30	1,31-4,01	0,004
• > 7 y ≤ 10	5,28	3,04-9,17	0,000
• > 10	6,58	3,58-12,08	0,000
Estadio clínico:			0,000
• Localizado	Referencia		
• Loc. avanzado	4,23	2,46-7,25	0,000
• Afec. ganglionar	3,66	2,14-6,28	0,000
• Metástasis	12,44	7,20-21,49	0,000

Acceso quirúrgico:		0,13	
• Laparoscópico	Referencia		
• Abierto	1,31	0,92-1,87	

Tabla 60. Supervivencia libre de recidiva. Análisis univariante.

Se incluyeron en el análisis multivariante las variables identificadas en el univariante y el acceso quirúrgico. El índice de Charlson ($p=0,000$), el tipo de diagnóstico ($p=0,000$), el tamaño tumoral ($p=0,000$) y el estadio clínico ($p=0,000$) se comportaron como factores pronóstico independientes de supervivencia libre de recidiva. El tipo de acceso quirúrgico a la nefrectomía no se relacionó con la supervivencia libre de recidiva ($p=0,12$).

4.6.5 Comparación de la supervivencia global, libre de recidiva y cáncer específica en función del abordaje quirúrgico.

Se incluye en la Tabla 61 el resumen de las supervivencias globales, libres de recidiva y cáncer específica de la serie según el abordaje quirúrgico realizado.

Supervivencia de la serie						
Años	Global(%)		Libre de Recidiva(%)		Cáncer Específica(%)	
	Abierta	Lapa.	Abierta	Lapa.	Abierta	Lapa.
3	81,8	85,3	80,9	83,1	86	90,5
5	75,1	80,1	74,2	78,9	81,6	89,4
8	65,8	70,3	71	77,6	77,8	86,3
10	60,1	63,6	67,2	77,6	75,4	84,1
15	43,4	--	62,2	--	67,8	--

Tabla 61. Supervivencia de la serie.

5 – DISCUSIÓN

El acceso laparoscópico a la nefrectomía radical en pacientes con cáncer renal ha sido ampliamente aceptado en Urología desde que se describiese la primera NRL en el año 1991 por Clayman et al.²²³

Actualmente, es la vía de acceso recomendada por las guías de la EAU para los tumores renales en estadio $\leq T2$ siempre que la nefrectomía parcial no sea posible³⁸.

A pesar de la aceptación que este acceso quirúrgico tiene actualmente, los estudios en los que basar la elección de dicha técnica a la hora de tratar a pacientes con cáncer renal siguen siendo de baja calidad. En la revisión bibliográfica realizada encontramos series no muy amplias, retrospectivas en su mayoría, de baja calidad metodológica, no encontrando ensayos clínicos que evalúen, por ejemplo, la seguridad oncológica de la NRL frente a la NRA como se ha destacado en la introducción de esta tesis.

Basándose en dichos trabajos y en metaanálisis incluyendo los mismos, se han descrito ventajas del abordaje laparoscópico frente al abierto en términos de morbilidad, necesidad de analgesia en el postoperatorio y estancia hospitalaria, no encontrando en cambio diferencias en la supervivencia o las complicaciones postoperatorias. Existen trabajos que destacan que, a pesar de tener las ventajas anteriores, esta técnica está gravada con un mayor tiempo quirúrgico.

La presente tesis representa, en base a la búsqueda bibliográfica realizada, el primer trabajo a nivel nacional que realiza un estudio retrospectivo exhaustivo de dos cohortes tan amplias de pacientes con cáncer renal tratados mediante cirugía laparoscópica frente a la técnica abierta en términos de tiempo quirúrgico, estancia media hospitalaria, complicaciones postoperatorias y supervivencia en un único centro hospitalario y con un tiempo de seguimiento tan largo.

En los resultados se objetiva que el acceso laparoscópico se comportó en el total de la serie como un factor pronóstico independiente de prolongación de tiempo quirúrgico, no siendo así cuando se analizó exclusivamente el último quinquenio (2005-2009) así como su papel como factor pronóstico independiente protector de complicaciones de cualquier índole y como un factor pronóstico independiente de acortamiento de estancia hospitalaria. Sin embargo, no se relacionó con la supervivencia global, libre de recidiva ni cáncer específica.

Pasamos a comentar los resultados de forma desglosada.

5.1 VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE LA SERIE

5.1.1 Variables clínicas

La población del presente estudio ha sido recogida de la base de datos de un único centro desde los años 1989-2009.

La edad media de la serie fue de 63,4 años. Comparado con dos de las mayores series de nefrectomía radical hasta la fecha de Jeon et al ²²⁸ y Park et al ²⁵² se trata de una cifra ligeramente superior (55.1 y 55.5 respectivamente). Esto podría tener implicaciones a la hora de valorar los resultados, dado que una serie con mayor edad media podría presentar una mayor comorbilidad asociada que influyese, por ejemplo, en los datos de supervivencia o complicaciones postoperatorias. Hay que tener en cuenta, además, que en esta tesis los mayores de 70 años representaron el 32,5% de los pacientes intervenidos.

La edad media de nuestra cohorte, sin embargo, es más congruente con los datos publicados en un estudio reciente de Capitanio et al ² que demuestran que el mayor pico de incidencia de estos tumores se encuentra entre los 60 y los 70 años presentando algunos países como Reino Unido hasta un 36% de los nuevos casos en mayores de 75 años.

La **distribución por sexos**, en cambio, sí que concuerda con las principales series publicadas siendo en nuestra serie la ratio 66,1% varones y 33,9% mujeres, similar al de Jeong ²³⁰ y Park et al ²⁵² (67,5 y 68.6 % de varones respectivamente).

En cuanto a las **características antropométricas**: la media de IMC de la serie fue de 27,4 kg/m² presentando el 47,9% sobrepeso y siendo el 20,9% obesos. Se estima que la obesidad está presente en más del 30% de los pacientes con CCR en Europa ²⁵³.

Existen, no obstante, diferencias significativas entre ambos grupos en el porcentaje de pacientes obesos en nuestra serie, presentando un mayor porcentaje el grupo de NRL al igual que ocurre en la mayoría de las grandes series como la de Jeong et al ²³⁰ ($24,2 \pm 3,2$ de NRL vs $23,7 \pm 3,8$, $p=0,02$) y en la de Park et al ²⁵² (24.5 ± 3.2 NRL vs 23.7 ± 3.8 NRA, $p=0.009$).

Al analizar las características de la serie en cuanto a **comorbilidades** observamos que en nuestra serie el 44,6% presentaba una comorbilidad de 3 o más puntos en el índice Charlson y tan solo el 44,5% puntuaba entre 1-2. Estos datos llaman la atención si los comparamos con el estudio publicado en el año 2012 por Kutikov et al ²⁵⁴. En él, se recogen las características de pacientes de la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) de Estados Unidos, para crear un modelo predictivo basado en comorbilidades en pacientes mayores de 65 años con cáncer renal. Un 35,2% de los casos puntuó 1-2 en el índice de Charlson frente a nuestro 44,5%. En cuanto a los casos con puntuación ≥ 3 fue del 8,5% frente al 44,6% en nuestra serie.

La única explicación que hemos encontrado a estas diferencias tan llamativas es achacable a la propia estructura de las bases de datos empleadas en cada trabajo ya que no existe evidencia publicada que justifique una mayor comorbilidad en población española frente a la estadounidense. En nuestro caso, hemos tenido acceso a las historias clínicas completas de todos los pacientes incluidos en el estudio, mientras que al usar bases de datos como la SEER (multiinstitucional, con criterios de inclusión de datos heterogéneos y cambiantes con el tiempo) suele ser más complicado conocer en detalle todas

las comorbilidades presentes de cada paciente al no poder acceder a la historia clínica completa.

En cuanto al **tipo de diagnóstico**, en nuestra serie únicamente el 36,1% de los pacientes presentaron síntomas relacionados con la neoplasia renal en el momento del diagnóstico, siendo el dolor lumbar, asociado o no a hematuria, (27,5%) el síntoma más frecuente. Estos resultados se corresponden con los publicados en relación a la epidemiología del cáncer renal ⁶. Lo mismo ocurre con el porcentaje de pacientes con diagnóstico incidental. En nuestra serie, este diagnóstico ha pasado del 44,7% en el quinquenio 1989-1994 hasta el 70,8% en el quinquenio 2005-2009, siguiendo la tendencia descrita en varios trabajos en los que se estima que, actualmente, más del 50% de las masas renales diagnosticadas, lo son de forma incidental ^{84 255 256}.

Analizando el **tipo de tratamiento quirúrgico** realizado, nuestros resultados van en consonancia con las tendencias objetivadas en las últimas décadas a nivel mundial. El abordaje laparoscópico ha ido ganando protagonismo en el tratamiento de estos tumores, siguiendo una progresión paralela a la evidencia que se ha ido publicando en relación con la no inferioridad de la técnica respecto al abordaje abierto ^{235 257 258}. Así, en el primer quinquenio del estudio, la cirugía abierta representaba el 100% de las cirugías realizadas mientras que al final del estudio éstas apenas representaban el 17,5% de las mismas, ascendiendo las realizadas mediante el acceso laparoscópico al 82,5% restante.

5.1.2 Variables tumorales

En cuanto a las variables tumorales de la serie destacaremos que en todos los pacientes el diagnóstico se realizó mediante TAC, siendo necesaria la resonancia magnética en 28 pacientes (4,9%) por presentar masas quísticas complejas no caracterizables por TAC.

La distribución de las diferentes **variantes histológicas** se corresponde de forma bastante precisa con las publicadas hasta la fecha ^{148 224 259 260}, de tal forma que la más frecuente fue la variante de células claras con 432 casos (75,3%) frente al 75-90% reportado, seguida de la papilar con 79 casos (13,9%) frente al 6-15% reportado. La variante cromófoba, con 13 casos (8,4%), representa cifras ligeramente superiores (2-5% reportado), aunque alguna serie como la de Kattan et al ¹⁷⁶, con 11% de tumores de estirpe cromófoba, se asemeja también a nuestros datos.

Es de destacar que, a pesar de que la histología tumoral se ha demostrado que tiene implicaciones pronósticas en términos de mortalidad, el valor de los 3 principales subtipos histológicos por separado como predictores independientes de mortalidad cáncer específica, ha sido puesto en entredicho en algunos trabajos ^{58 261}. En ellos se sugiere que su introducción debería realizarse de forma conjunta en los modelos predictivos y nomogramas.

La **multifocalidad tumoral** global conocida por TAC de nuestra serie fue del 2,8% (16 casos), no obstante, esta ascendió al 19,1% (109 casos) al valorar las piezas de nefrectomía. La multifocalidad reportada en otras series de

cáncer renal esporádico se encuentra entre un 4-20%. En base a los resultados del estudio de Dimarco et al ²⁶⁰ con 2344 pacientes, la multifocalidad suele ser más frecuente en la variante papilar (29 de 266; 10.9%) comparado con los pacientes con variante de células claras (40 de 1974; 2.0%) y cromófoba (2 de 104; 1.9%) ($P < 0.001$ y $P = 0.005$, respectivamente). Es de reseñar que, a pesar de lo que se pensaba, ésta no parece implicar una peor supervivencia libre de recidiva, cáncer específica ni global ^{260 262 263}.

La distribución del resto de variables patológicas de las piezas quirúrgicas, tanto en relación con los grados de Fuhrman ¹⁸² (42,5% Grado III), como en el porcentaje de diferenciación sarcomatoide ²⁶⁴ (7,9%), el porcentaje que presentaba necrosis ^{182 265} (36,1%) e invasión microvascular ²⁶⁶ (17,9%) se ajustan a los datos de las principales series de cáncer renal publicadas, teniendo en cuenta, que éstas presentan rangos muy amplios entre ellas.

El porcentaje de tumores con **afectación ganglionar** en la anatomía patológica fue del 3,2% (18 casos), igualmente acorde a los porcentajes reportados por otros autores (en torno al 3%) en series de tumores en estadio cNOMO ^{148 182}.

La media tumoral medida por TAC fue de $6,5 \pm 2,9$ (1-15) con una mediana de 6 cm. Este tamaño es ligeramente superior respecto a las dos grandes series de Park y Jeong ^{230 252}: 4,6cm en NRL/4,7cm en NRA y 4,2 en NRL/4,7 en NRA respectivamente. Sin embargo, éstas incluyen únicamente tumores en estadios T1-2, lo cual justifica la diferencia respecto a nuestra serie. No hemos logrado objetivar diferencias significativas ($p = 0,48$) en el tamaño de

los tumores medidos por TAC en función del tiempo, como sí han descrito otros autores ²⁶⁷ en sus series históricas. Lo mismo ocurre al valorar la **estadificación clínica** de los tumores en función del tiempo ($p=0,5$).

Sobre la **distribución por estadios clínicos y patológicos** en base a la TNM 2010, destacaremos la comparación realizada entre ambos. Como podemos observar en la Tabla 62, la exactitud a la hora de realizar una estadificación T es relativamente escasa (56,04%). Así, por ejemplo, la exactitud a la hora de clasificar el grupo cT2a no alcanza ni el 50% (46,2%), mientras que la mayor exactitud observada fue en los tumores clasificados como cT3a por la TAC (73,3%). La mayor infraestadificación obtenida fue en los tumores clasificados como cT2a (46%), mientras que la supraestadificación fue mucho menor alcanzando el 17,1% en los cT1b. Türkvtan et al ²⁶⁸ revisan su serie de 314 tumores renales estadificados mediante TAC comparándolos con las piezas de nefrectomía en base a la TNM 2010, los resultados se presentan en la Tabla 62.

Resultados de tomografía axial computarizada										
Resultados Patológicos		cT1a	cT1b	cT2a	cT2b	cT3a	cT3b	cT3c	cT4	Total
	pT1a	113(91,12%)	27(36%)	1(4,16%)	0	17(24,64%)	0	0	0	158
	pT1b	10(8,06%)	43(57,33)	9(37,5%)	0	20(28,98%)	0	0	5(29,41%)	87
	pT2a	0	2 (2,67)	11(45,84%)	1(33,3%)	6(8,69%)	0	0	0	20
	pT2b	0	0	2(8,34%)	2(66,7%)	3(4,35%)	0	0	1(5,88%)	8
	pT3a	1(0,80%)	3(4%)	1(4,16%)	0	21(30,43%)	0	0	4(23,53%)	30
	pT3b	0	0	0	0	0	1(100%)	0	3(17,65%)	4
	pT3c	0	0	0	0	1(1,45%)	0	1(100%)	0	2
	pT4	0	0	0	0	1(1,45%)	0	0	4(23,53%)	5
	Total	124	75	24	3	69	1	1	17	314

Tabla 62. Comparación estadio tumoral cT-pT ²⁶⁸

En sus conclusiones destacan que la TAC multidetector sobreestima el tamaño tumoral preoperatorio en hasta 0,21 cm de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$), siendo esta diferencia aún mayor en el caso de los tumores cT1a (0,33cm, $p < 0,001$). Además, su exactitud a la hora de clasificar estos tumores, es superior a la obtenida en nuestra serie (91,12% vs 59,9%), mientras que la obtenida al valorar tumores en estadio cT3a es sensiblemente menor (73,3% vs 30,43%). Presentaron una exactitud global del 62,42% frente a nuestro 56,04%.

Nosotros no hemos demostrado diferencias en cuanto al tamaño tumoral medido pre y postoperatoriamente.

Estas diferencias entre nuestros datos y los presentados por Türkvtan pueden explicarse, en parte, por la utilización en su serie de un sistema de imagen más actual (TAC multidetector) al tratarse de una serie más moderna (2008-2010). Dicho sistema únicamente se empleó en los pacientes más recientes de nuestra serie y ha demostrado en otros trabajos tener mayores tasas de sobreestadificación clínica, debido a la dificultad para valorar la infiltración de la grasa perirrenal y a la sobreestimación del tamaño tumoral ²⁶⁹ ²⁷⁰. Así, nuestra tasa media global de sobreestadificación es del 8,52% frente a su 31,76% y la de infraestadificación 35,14% frente a su 3,86%.

El-Hefnawy et al ²⁷¹, en su serie de 693 pacientes, presentan cifras similares a Türkvtan, con una sobreestadificación de 29,5% e infraestadificación de 6%. Destacan en sus conclusiones que, en la literatura,

los datos en referencia a la relación entre el estadio clínico y patológico son contradictorios a pesar de que existe una cierta tendencia general a la infraestimación del tamaño tumoral en >7cm y a la supraestimación en <7cm, hecho que sí ocurre en nuestra serie.

Las implicaciones oncológicas de tener semejante tasa de infraestadificación pueden llegar a ser relevantes. Si tenemos en cuenta que algunos de estos pacientes podrían ser tratados mediante cirugías parciales hoy en día, podría suponer un tratamiento subóptimo de los mismos. En lo que compete a nuestro estudio, la preocupación podría derivar también del hecho contrario: haber estado realizando cirugías radicales a pacientes que podrían beneficiarse de cirugías con preservación de nefronas. No obstante, con una tasa de sobreestadificación tan baja, no supondría un problema relevante hoy en día.

En cuanto al **tratamiento quirúrgico realizado**, destacaremos que en el año 1993 el Servicio de Urología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón publica su primera nefrectomía por vía laparoscópica en el Congreso Nacional de la especialidad ²⁷² y un año después la primera por vía retroperitoneal ²⁷³. En nuestra serie, se objetiva de forma clara cómo se ha producido una transición relativamente rápida desde la cirugía abierta hacia la laparoscópica en los dos últimos quinquenios del estudio. En la actualidad, el abordaje laparoscópico es el de elección en la cirugía oncológica renal en estadios menores o iguales a cT3a en nuestro servicio.

5.2 HOMOGENEIDAD DE LA SERIE

Al realizar la búsqueda de sesgos en nuestras cohortes, en los parámetros clínicos objetivamos que los pacientes operados mediante un abordaje quirúrgico laparoscópico tenían más sobrepeso y obesidad, un mayor porcentaje de diagnóstico incidental y un menor tamaño tumoral en la TAC.

Son varios los autores que han demostrado que la cirugía en **pacientes obesos** es más compleja independientemente del acceso quirúrgico. No obstante, las complicaciones tienden a ser menores cuando la cirugía se lleva a cabo vía laparoscópica ^{274 275}.

La explicación a estos datos podría venir dada en base al hecho de que, en cirugía laparoscópica, las incisiones necesarias para el acceso son mucho menores y el campo quirúrgico se visualiza mediante el empleo de una cámara laparoscópica. Es sabido que, en cirugía abierta, el paciente obeso puede suponer un reto a la hora de preparar un buen campo quirúrgico por cuestiones de espacio y en consecuencia puede presentar más complicaciones postoperatorias en forma de hernias incisionales e infección de herida quirúrgica. Por todo ello, no es de extrañar que sea la técnica preferida a la hora de tratar pacientes con tumores renales y obesidad asociada, presentando las principales series publicadas un mayor porcentaje de obesidad y sobrepeso en el grupo de la laparoscopia que en el abierto, como ocurre en la nuestra ^{230 252 276}.

El mayor porcentaje de **diagnóstico incidental** es congruente con la tendencia observada en las últimas décadas hacia un diagnóstico cada vez más precoz de las masas renales y que ya ha sido comentado previamente. Al tratarse la cohorte de NRL de una cohorte más reciente (se inició la técnica en 2002), es lógico que presente un mayor porcentaje de pacientes con este tipo de diagnóstico. En los datos publicados recientemente por Khan et al ²²⁴ con una serie de 344 nefrectomías, obtuvieron un 54.1% (n=186) de diagnósticos incidentales, datos similares a los nuestros.

El menor **tamaño tumoral** en la TAC en la cohorte de cirugía laparoscópica es un hallazgo común en las principales series de nefrectomía radical ^{230 231 252 277}. En nuestro caso, puede ser debido a que en los datos analizados se encuentran incluidos pacientes que pertenecen al periodo en el que se desarrolló la curva de aprendizaje en la que, presumiblemente, la selección de casos a intervenir fue más conservadora. De igual manera, el hecho de que los pacientes tratados mediante el abordaje laparoscópico fueran diagnosticados más recientemente, puede haber influido ya que como se ha mencionado, el tamaño tumoral objetivado en los últimos años gracias al diagnóstico incidental cada vez más frecuente, ha ido disminuyendo.

5.3 SEGUIMIENTO DE LA SERIE

El seguimiento de la serie fue de 98,8 meses. Dicho seguimiento, en base a la revisión sistemática y metaanálisis de Liu et al ²⁷⁸ es el más largo descrito en un estudio comparativo de este tipo. Esto aporta una mayor contundencia a los datos obtenidos en términos de supervivencia por el

presente trabajo. Incluso los trabajos más recientes, como el de Kim et al ²⁷⁹, con 4260 pacientes revisados de forma retrospectiva para analizar los resultados oncológicos a largo plazo, presenta un seguimiento con una mediana de 43,9 (19-76,1) meses.

Actualmente no existe un consenso sobre el protocolo óptimo ni la duración del seguimiento de estos pacientes. Parece claro que el mayor riesgo de recurrencias y/o metástasis ocurre durante los primeros 3-5 años, no obstante, hay documentadas metástasis tardías que tienden a ser solitarias y únicas ²⁸⁰ y que serían candidatas a un tratamiento más agresivo y potencialmente curativo ³⁸. Teniendo en cuenta esto, un tiempo de seguimiento tan largo como el de la presente tesis aporta información más certera sobre la evolución oncológica de estos tumores.

A continuación, se expone en la Tabla 63 los seguimientos medios de las principales series de nefrectomías radicales en orden cronológico:

Estudio	Diseño	N	Media seguimiento (años)	Grado tumoral
Abbou et al 1999	Retrospectivo	58	1.1	T1-T3
Ono et al 1999	Prospectivo	100	2.2	T1-T2
Dunn et al 2000	Retrospectivo	93	2.1	NR
Ono et al 2001	Prospectivo	149	5	T1
Chan et al 2001	Retrospectivo	121	3.3	T1-T2
Saika et al 2003	Prospectivo	263	3.7	T1
Lee et al 2003	Retrospectivo	104	NR	T1-T3
Kercher et al 2003	Retrospectivo	210	1.1	NR
Steinberg et al 2004	Retrospectivo	99	NR	T2
Shuford et al	Retrospectivo	56	1.6	NR

2004				
Makhoul et al 2004	Retrospectivo	65	1.3	T1
Permpongkosol et al 2005	Retrospectivo	121	6.3	T1-T2
Miyake et al 2007	Prospectivo	130	3.3	T1-T2
Kawauchi et al 2007	Retrospectivo	193	4.4	T1-T3
Hemal et al 2007	Prospectivo	112	4.6	T2
Tsujihata et al 2008	Retrospectivo	100	2.6	T1-T2
Ganpule et al 2008	Prospectivo	121	NR	T1-T3
Feder et al 2008	Retrospectivo	88	1.9	T1-T4
Colombo et al 2008	Retrospectivo	88	5.9	T1-T2
Park et al 2009	Retrospectivo	1114	2.4	T1-T2
Hattori et al 2009	Retrospectivo	131	3.9	T2-T3
Bensalah et al 2009	Retrospectivo	179	4	T3
Luo et al 2010	Retrospectivo	336	3.7	T1-T2
Tan et al 2011	Retrospectivo	8003	NR	NR
Jeong et al 2011	Retrospectivo	1555	2.3	T1-T2
Jeon et al ²²⁸	Retrospectivo	255	2	T2
Bayrak et al 2014	Retrospectivo	173	2.6	T2-T3
Acar et al 2014	Prospectivo	111	NR	T1-T4
Laird et al ²²⁵	Prospectivo	50	4.7	T3
Zhu et al 2016	Retrospectivo	152	5	T2-T3
Khan et al 2019 ²⁸¹	Prospectivo	60	2	T2-T3
Barbas et al 2020	Retrospectivo	570	8.2	T1-T3a

Tabla 63. Tiempo de seguimiento estudios nefrectomía radical.

5.4 ANÁLISIS COMPARATIVO DE TIEMPO QUIRÚRGICO

En nuestro trabajo, el tiempo de cirugía fue mayor en la NRL cuando se analiza de forma global.

Liu et al ²⁷⁸ encontraron las mismas diferencias en el tiempo quirúrgico en contra de la laparoscopia (WMD = 24.12, 95% CI: 13.01-35.22) en su revisión sistemática y metaanálisis. Saika et al ²⁹³ en su trabajo previo, con un total de 263 pacientes (195 en el grupo de NRL), también habían alcanzado las mismas conclusiones en pacientes con tumores en estadio T1 (NRL: 4,6 (2,5-7,6); NRA: 3,5 (1,8-5,6) horas), tiempos ligeramente superiores a los obtenidos en nuestra serie que además incluye pacientes en estadios más avanzados.

Hemal et al ²³⁵ al comparar pacientes con tumores de mayor tamaño, en estadio cT2N0M0, constataban los mismos hallazgos en cuanto al tiempo quirúrgico (NRL: 180,8 \pm 21,5; NRA: 165,3 \pm 40,9 minutos), aunque en esta ocasión con tiempos más similares a los obtenidos en nuestra serie e igualmente siendo más elevados en el abordaje laparoscópico.

Los otros dos estudios prospectivos referidos en la Tabla 6 de Peng et al ²³⁷ y Gratze et al ²³⁸, con un número muy limitado de pacientes, demuestran un tiempo quirúrgico similar entre ambas técnicas, en el caso del primero, y a favor de la abierta en el segundo.

A la hora de analizar series con tumores en estadios más avanzados todavía, como es en el caso del trabajo de Laird con pacientes en estadio T3 ²²⁵, las diferencias en el tiempo quirúrgico no son significativas (NRL: 133 (120-180) ; NRA: 158 (139-191) minutos p=0,30).

Los datos de nuestro estudio concuerdan con los mencionados previamente en cuanto a que el abordaje laparoscópico parece estar gravado con un mayor tiempo quirúrgico de forma global. No obstante, nosotros, además de analizar el tiempo de cirugía de forma global, realizamos una estratificación por año. En ella se observa que solamente en los dos primeros años (2003-2004), las diferencias en el tiempo quirúrgico entre ambas vías de acceso fueron significativas. A partir del 2005 ya no se observan dichas diferencias siendo los tiempos de ambas cohortes similares. Este dato es especialmente importante si tenemos en cuenta que una vez que se superó la curva de aprendizaje los residentes del servicio comenzaron a realizar las nefrectomías radicales laparoscópicas como parte de su formación en la especialidad.

La explicación a estos hallazgos puede encontrarse en el hecho de que, tanto nuestra serie como la mayoría de las mencionadas previamente, incluyen en su análisis todos los casos tratados mediante NRL, incluyendo los correspondientes al periodo de instauración de la técnica (curva de aprendizaje). Esto conlleva, como siempre que se inicia el aprendizaje de una técnica nueva, un mayor tiempo quirúrgico en los primeros procedimientos. La estratificación en función del tiempo de nuestro trabajo pretende hacer referencia precisamente a ese periodo inicial en el que se incluye la curva de aprendizaje.

Gill et al ²⁸² realizaron un interesante trabajo comparando las primeras 100 NRL realizadas en su servicio frente a 40 NRA realizadas en el mismo

espacio de tiempo. Uno de los objetivos de su trabajo era analizar el efecto de la curva de aprendizaje sobre la seguridad oncológica analizando, entre otros, parámetros perioperatorios incluyendo el tiempo quirúrgico. Se realizó una comparación de las primeras 50 cirugías laparoscópicas frente a las siguientes 50 recogiendo diversas variables. Se objetivaron únicamente diferencias significativas en el tiempo quirúrgico, el cual disminuyó en el segundo grupo de forma significativa (175.1 ± 53.1 minutos en las 50 primeras cirugías vs. 163.3 ± 60.1 minutos en las 50 siguientes $p = 0.02$). En dicho trabajo realizan además un análisis uni y multivariante para indagar en los factores de riesgo relacionados con un mayor tiempo quirúrgico en el abordaje laparoscópico. Un **mayor peso de la pieza quirúrgica** ($p < 0.001$) y el **periodo de tiempo incluido en la curva de aprendizaje** (primeras 50 cirugías) ($p = 0.05$) se comportaron como factores de riesgo de un mayor tiempo quirúrgico en el abordaje laparoscópico como también ocurre en nuestros datos. De igual modo es de reseñar que en este trabajo no lograron evidenciar diferencias significativas al comparar los tiempos quirúrgicos del abordaje laparoscópico frente al abierto de forma global (NRL: 174.8 ± 50.5 minutos vs. NRA: 184.7 ± 55.6 minutos $P = 0.40$).

Nuestros datos, por tanto, parecen apoyar la teoría de que, una vez superada la curva de aprendizaje, la NRL consume un tiempo quirúrgico al menos similar al de la NRA.

De hecho, hay trabajos en los que no se incluyen las curvas de aprendizaje de ninguna de las dos técnicas como el de Wang et al ²³² que

incluso destacan una diferencia estadísticamente significativa a favor de la laparoscopia en cuanto a tiempo quirúrgico.

5.4.1 Factores de riesgo de mayor tiempo quirúrgico.

Dado que en la literatura no encontramos claramente definidos los factores de riesgo de un mayor tiempo quirúrgico, realizamos un análisis multivariante encontrando como factores de riesgo independientes de un mayor tiempo quirúrgico: el estadio clínico, la vía de acceso a la nefrectomía y el sexo.

El estadio clínico tiene especial importancia dado que en el análisis postoperatorio de ambas cohortes encontramos que el grupo de NRL presentó un porcentaje de tumores localizados muy superior a los intervenidos mediante el acceso abierto (90% vs 64,9%) lo cual puede justificar, en parte, las diferencias encontradas, especialmente al inicio de la técnica, frente al abordaje laparoscópico.

La vía de acceso a la nefrectomía fue identificada como un factor de riesgo de forma global en contra del abordaje laparoscópico. No obstante, es importante recalcar que en el análisis realizado en el último quinquenio del estudio (curva de consolidación de la laparoscopia) dicha variable perdía la significación. Estos resultados refuerzan la teoría de que el abordaje laparoscópico, una vez superada la curva de aprendizaje, no tiene por qué conllevar un mayor tiempo de cirugía como inicialmente se planteó.

En cuanto a las diferencias encontradas en relación **al sexo**, únicamente hemos encontrado como posible explicación la diferente distribución objetivada en la grasa perirrenal entre hombres y mujeres²⁸³. Los primeros presentan una mayor cantidad, lo cual podría tener implicaciones a nivel quirúrgico provocando que la disección renal sea más compleja y alargue el tiempo de cirugía de forma significativa.

5.5 ANÁLISIS COMPARATIVO DE COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS

En nuestra serie, el 74,7% de los pacientes no presentaron complicaciones y la tasa de mortalidad fue del 0,3%. El 12,3% (70 casos) precisaron transfusión de concentrados de hematíes durante la cirugía o postoperatoriamente, siendo la necesidad mayor en el periodo 1989-1994 frente al quinquenio 2005-2009.

A nivel internacional solo hemos encontrado dos estudios aleatorizados: el trabajo de Burgess et al ²⁸⁴ con 45 pacientes y el de Wang et al ²³² con 352 pacientes en el que se comparan NRL retroperitoneal con NRA. Por tanto, la evidencia disponible se basa en estudios en su mayoría retrospectivos, o en todo caso prospectivos con un número de pacientes muy limitado que además incluyen pacientes con etiología no tumoral ²⁸⁴.

El principal problema a la hora de comparar datos relacionados con las complicaciones postoperatorias aparece a la hora de consensuar la forma de registrarlos. Algunos autores prefieren reportar las complicaciones mediante la

enumeración de las mismas, otros prefieren agruparlas por sistemas anatómicos, otros por gravedad... En 2004, Dindo et al ²⁵¹ proponen un método para la comunicación de complicaciones postoperatorias agrupándolas en 5 grupos según la gravedad y con el fin de alcanzar un consenso en la comunidad científica a la hora de comunicarlas, facilitando así la comparación entre grupos. No obstante, a pesar de que hoy en día muchos autores la han adoptado, siguen publicándose muchos trabajos que emplean métodos alternativos haciendo las comparaciones muy difíciles.

Los trabajos iniciales comparando el abordaje abierto frente al laparoscópico en la nefrectomía radical consiguieron demostrar que la NRL presentaba complicaciones cuyas diferencias con el abordaje abierto no eran estadísticamente significativas. Hemal et al ²³⁵ en su estudio prospectivo con 41 pacientes tratados con NRL y 71 con NRA, concluían que el abordaje laparoscópico podía ser considerado como seguro sin llegar a encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las complicaciones globales (NRL=12,19% vs NRA=15,49%, $p=0,84$) en pacientes con tumores en estadio pT2N0M0. No obstante, se trata de un estudio no aleatorizado en el que la elección del abordaje se llevaba a cabo de forma consensuada entre urólogo y paciente y con un número limitado de pacientes.

De igual modo Shuford et al ²⁸⁵ en su estudio retrospectivo con 74 pacientes (NRA =41 NRL=33) reportaban una tasa global de complicaciones del 15% en NRL y del 10% en NRA ($p=0,1366$). Nuevamente, se trata de un estudio con un número de pacientes limitado que clasifica las complicaciones

exclusivamente en leves y graves sin emplear una clasificación validada. No obstante, a pesar de ello, las tasas globales de complicaciones en la NRL son muy similares a las nuestras.

Encontramos datos similares en cuanto a complicaciones globales en trabajos como el de Jeon et al ²²⁸ con un estudio retrospectivo de 255 pacientes (NRA=167 vs NRL=88) en estadio pT2, sin objetivar diferencias en complicaciones globales (17% vs 12,6% p=0,330).

Según se fue adquiriendo más experiencia en NRL y se fueron consolidando las curvas de aprendizaje, las diferencias estadísticamente significativas en cuanto a complicaciones comenzaron a aparecer a favor de la laparoscopia en determinados subgrupos de pacientes.

Kim et al. ²⁸⁶ realizan un estudio de base poblacional retrospectivo comparativo de 44777 pacientes tratados mediante NRA=35712, NRL=5327 y nefrectomía parcial abierta (NPA)= 8944. En él extraen datos del Nationwide Inpatient Sample (NIS) con tasas de complicaciones de 22,6%, 24% y 27% respectivamente (p<0,001). Estos datos son superiores a los nuestros y a otras series presentadas, argumentando los autores que pueden justificarse atendiendo al método de recogida de las complicaciones empleado ^{287 288}.

Los subgrupos que cada vez se están estudiando más son los correspondientes a tumores de gran tamaño (\geq pT2), dado que actualmente se están llevando a cabo NRL de tumores cada vez mayores a medida que las

mejoras técnicas se van abriendo paso y las curvas de aprendizaje se van superando.

En un estudio llevado a cabo por Lee et al.²⁸⁹ realizan una comparación retrospectiva de 835 pacientes (NRA=578 vs NRL=257) tratados con NR con tumores ≥ 7 cm analizando las complicaciones entre ambos abordajes sin objetivar diferencias estadísticamente significativas ($p=0,595$) entre ellas de forma global. En este estudio sí que se realiza un análisis en base a la clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones postoperatorias. Presentan un porcentaje de complicaciones Clavien I-II del 8,3% y Clavien \geq III del 3% en el grupo de NRA frente a nuestro 27,7 % y 4,4% respectivamente. En el grupo de NRL estas cifras bajan al 6,2% y 5,8%, más próximas a nuestro 6,7% y 3,9% respectivamente. Las diferencias más destacables entre nuestros datos y los de Lee et al. son en el grupo de NRA a expensas de las complicaciones leves (Clavien II), como detallamos en los resultados. En su trabajo hacen una reflexión sobre su baja tasa de complicaciones leves en nefrectomías abiertas, poco acordes con nuestros datos y con otros trabajos, postulando que éstas pueden ser debidas a que un porcentaje alto de sus pacientes usaban por rutina un sistema de administración de analgesia y medicación antiemética controlado por ellos mismos, lo que podría disminuir de forma importante las complicaciones leves postoperatorias como el dolor o las náuseas.

Los datos de complicaciones globales publicados en otro trabajo por Laird et al.²²⁵ en su serie de 551 NRL vs 180 NRA son de un 28% y 48% sin

objetivar diferencias significativas entre sus dos cohortes ($p=0,52$). Las complicaciones leves ($\text{Clavien} \leq \text{II}$) se objetivaron en 28% (NRL) y 44% (NRA) de los pacientes. Estas cifras son considerablemente superiores a las nuestras, no obstante, se trata de un trabajo con tumores en estadio T3 exclusivamente.

Es importante destacar la reciente revisión sistemática y metaanálisis llevados a cabo por Liu et al.²⁷⁸ que incluye 37 trabajos con un total de 4282 pacientes en el grupo de NRL y 8295 en el de NRA. En él, la tasa global de complicaciones postoperatorias de NRA es del 31,9% frente al 21,1% del grupo NRL. Estas diferencias son mayores cuando se analizó el subgrupo de tumores $>7\text{cm}$. El OR obtenido a favor del abordaje laparoscópico fue de 0,71 (0,65-0,78). Estas cifras son similares a las publicadas en nuestro trabajo en el caso de las NRA y ligeramente superiores a las obtenidas en nuestras NRL.

La ausencia de diferencias entre ambos abordajes en cuanto a complicaciones se confirma incluso cuando se analizan exclusivamente pacientes mayores de 65 años como en el trabajo de Becker et al.²⁹⁰ o en octogenarios²⁹¹.

Finalmente destacaremos el trabajo de Hu et al.²⁹² en el que se analizaron un total de 843 pacientes (NRL=88, NRA=526, NPL= 42, NPA=187). Las tasas globales de complicaciones de NRL y NRA fueron de 19,31% y 30,04% respectivamente. Existieron diferencias significativas en las complicaciones leves (Clavien II) ($\text{OR} = 2,593$, $\text{CI}: 1,172-5,737$, $p= 0,010$), pero no en el caso de las complicaciones graves, como ocurre en nuestro estudio.

En dicho trabajo, se lleva a cabo además un análisis multivariante para estudiar los posibles factores de riesgo independientes para complicaciones Clavien II en nefrectomía radical. El **abordaje quirúrgico** (NRA/NRL) ($p=0,036$), la **edad** ($p=0,044$), **altura** ($p=0,020$), **tensión arterial sistólica** ($p=0,012$), **niveles de glucemia en sangre** ($p=0,032$) y **pérdida hemática durante la cirugía** ($p=0,011$) se comportaron como factores de riesgo independientes para complicaciones tipo Clavien II en el postoperatorio.

Aunque en nuestro trabajo no hemos logrado identificar ningún factor de riesgo de complicaciones con suficiente potencia estadística en el último quinquenio del estudio, la edad ($p=0,09$) y la clasificación ASA ($p=0,06$) presentaron una tendencia importante a la significación.

Los datos más relevantes de los estudios que recogen las complicaciones en base al sistema de Clavien-Dindo se recogen en la Tabla 64.

Autores	Tipo de tumores	N (NRA/NRL)	Tipo estudio	Complicaciones NRA	Complicaciones NRL	Diferencias
Lee et al ²⁸⁹	≥7cm	835 (578/257)	Retrospectivo	Global: 11,3% - Clavien I-II: 8,3% - Clavien ≥III: 3%	Global: 13% - Clavien I-II: 6,2% - Clavien ≥III: 5,8%	p=0,595
Laird et al ²²⁵	cT3	731 (551/180)	Retrospectivo	Global: 48% - Clavien I-II: 44% - Clavien ≥III: 4%	Global: 28% - Clavien I-II: 28% - Clavien ≥III: 0%	p=0,52
Liu et al ²⁷⁸	cT1-T4	12577(8295/4282)	Metaanálisis	Global: 31,9%	Global: 21,1%	OR=0.71, CI: 0.65-0.78)
Hu et al ²⁹²	cT1-T4	843(526/88)	Retrospectivo	Global: 30,3% - Clavien I-II: 27,19% - Clavien ≥III: 2,85%	Global: 19,32% - Clavien I-II: 18,18% - Clavien ≥III: 1,14%	p=0,010 (Clavien II)
Barbas et al.	cT1-T3a	570 (361/209)	Retrospectivo	Global: 32,1% - Clavien I-II: 27,7% - Clavien ≥III: 4,4%	Global: 11% - Clavien I-II: 6,7% - Clavien ≥III: 4,4%	p= 0,0001

Tabla 64. Estudios sobre complicaciones en nefrectomía radical.

Los datos obtenidos en cuanto a la **necesidad de transfusión** son congruentes con las principales series de nefrectomías revisadas. Liu et al ²⁷⁸ destacan en su revisión sistemática y metaanálisis una menor pérdida sanguínea (WMD = -201.02, IC95%: -246.29 a -155.75) y una menor ratio de transfusión (OR = 0.59, IC95%: 0.43-0.81) en los pacientes tratados mediante el abordaje laparoscópico.

Es importante destacar el análisis realizado de las complicaciones exclusivamente en el grupo de NRL. En él se evidencia que no hay diferencias en las complicaciones acaecidas en el primer quinquenio de instauración de la técnica frente al de consolidación, mientras que en paralelo se objetiva un mayor tamaño de los tumores intervenidos a lo largo del tiempo de forma significativa. Estos hallazgos también fueron observados en el trabajo de Gill et al ²⁸² al valorar su curva de aprendizaje.

5.6 ESTUDIO COMPARATIVO SOBRE ESTANCIA HOSPITALARIA.

Uno de los pocos aspectos sobre la nefrectomía radical laparoscópica en los que la inmensa mayoría de los estudios realizados coinciden es, en que reduce de forma significativa la estancia hospitalaria ^{232 292}. Esta conclusión se ve plasmada con rotundidad en el metaanálisis de Liu et al ²⁷⁸ obteniendo una diferencia ponderada de medias entre los estudios incluidos de -2.87, IC 95%: -3.42 a -2.32.

La reducción en la estancia, como demostramos con nuestros datos, se produce desde el momento de la implantación de la técnica ²⁸² y los factores de riesgo para su prolongación son el **acceso quirúrgico a la nefrectomía** ($p=0,000$) y la **existencia de complicaciones** ($p=0,000$).

Todo ello no sorprende; una mayor incisión y la mayor incidencia de complicaciones demostrada en la NRA hace que los pacientes permanezcan más tiempo ingresados hasta la resolución de parámetros como los infecciosos o el dolor postoperatorio. Esta última variable lamentablemente no ha podido ser analizada en este trabajo dada su naturaleza retrospectiva, con un periodo de tiempo muy amplio, en el que las pautas analgésicas han variado y no se han registrado datos sobre dolor durante la mayor parte del tiempo valorado.

5.7 ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL

A la hora de comparar los resultados oncológicos de ambos abordajes encontramos, en base a la revisión realizada, que no existen ensayos clínicos aleatorizados que los estudien. Toda la evidencia se basa en estudios retrospectivos de calidad metodológica limitada.

En nuestro trabajo, no objetivamos diferencias en la SG entre ambos grupos de abordaje quirúrgico y éste no se relacionó con la SG.

A continuación, se detallan en la Tabla 65 los principales trabajos que recogen la supervivencia global en sus resultados:

Autor	Pacientes	Tipo estudio	Tipo tumores	SG(5 años)	Diferencias
Portis et al ²²⁹	133	Retrospectivo	cT1-T2	NRL: 81% NRA:89%	NO signif.
Chan et al ²⁹³	121	Retrospectivo	cT1-T2	NRL: 86% NRA:75%	NO signif.
Saika et al ²⁹⁴	263	Retrospectivo	cT1	NRL: 94% NRA:94%	NO signif.
Jeon et al ²²⁸	255	Retrospectivo	>7cm	NRL: 92,7%* NRA:94%*	NO signif.
Pierorazio et al	200	Retrospectivo	cT2	N/D	NO signif.
Lee et al ²⁸⁹	835	Retrospectivo	cT2	N/D	NO signif.
Laird et al ²²⁵	252	Retrospectivo	cT3	NRL:53,6% NRA:61,8%	NO signif.
Liu et al ²⁷⁸	14515	Metaanálisis	cT1-T4	NRL:90,9% NRA:89,8%	Sí en SG (OR=0,77 CI:0,62-0,95)
MacLennan et al ²⁰⁸	112	Rev. sistemática	cT1-T2	NRL:87,8% NRA:88,7%	NO signif.
Luo et al ²³¹	336	Retrospectivo	cT1-T2	NRL: 84% NRA: 81,8%	NO signif.
Wang et al ²³²	352	Retrospectivo	cT1	N/D	NO signif.
Steinberg et al ²³⁶	215	Retrospectivo	cT1-T2	N/D	NO signif.
Barbas et al	570	Retrospectivo	≤ cT3a	NRL: 80,5% NRA: 75,9%	NO signif.

Tabla 65. Estudios sobre supervivencia global.

Nuestros datos de SG a 5 años, en comparación con los trabajos de Portis et al.²²⁹ y Chan et al.²⁹³, son ligeramente inferiores siendo en el primer trabajo de 81% para la NRL y de 89% para la NRA. En el segundo, las cifras de SG fueron de 86% para NRL y 75% para NRA. La explicación a estas diferencias con nuestros resultados puede encontrarse en el hecho de que ambos tratan exclusivamente pacientes con tumores en estadio cT1-2 mientras que en el nuestro se incluyen hasta cT3a incluidos.

Lo mismo ocurre con los resultados publicados por Saika et al.²⁹⁴ con SG a 5 años en el grupo de 195 NRL de 94%, la misma cifra que en el grupo de 68 NRA sin diferencias estadísticamente significativas. En este caso, se trata de pacientes con tumores en estadio cT1 exclusivamente, lo que también puede explicar las cifras considerablemente superiores a las nuestras.

La NRL para tumores en estadio cT1 es, desde hace tiempo, una técnica con suficiente seguridad oncológica y quirúrgica demostrada que, en manos de grupos con suficiente experiencia, obtiene resultados de supervivencia importantes como representan los trabajos anteriormente mencionados. No obstante, y dado que las indicaciones del acceso laparoscópico se han ido ampliando a tumores cada vez mayores con estadios más avanzados, esta técnica debía demostrar también en este subgrupo de pacientes dicha seguridad.

Para ello, se han publicado trabajos como el de Jeon et al.²²⁸ con 255 pacientes con tumores >7cm en el que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre NRL y NRA en términos de SG a 2 años: 92.7% vs 94% ($p=0,586$) con un seguimiento medio de la serie de 19 meses para el grupo NRL y de 25,8 meses para el de NRA.

En un estudio reciente de Lee et al.²⁸⁹, en el que comparan 578 pacientes tratados con NRA frente a 257 NRL (estadios cT2 y pT1-T4) no obtuvieron diferencias en SG ($p=0,249$) con cifras muy similares a las nuestras. En su análisis multivariante para identificar factores de riesgo de supervivencia

global, el acceso quirúrgico no llegó a alcanzar significación estadística suficiente ($p > 0,2$).

Actualmente, incluso se están realizando NRL en tumores en estadios $\geq cT3$. Dos estudios que se centran en la comparación de estos abordajes en dichos pacientes son los de Stewart et al ²⁹⁵ y el de Laird et al ²²⁵. En ellos, tampoco encuentran diferencias en términos de SG con cifras considerablemente peores a 5 años en comparación con las nuestras, como es de esperar al tratarse de tumores en estadios más avanzados.

Es importante destacar que en la reciente revisión sistemática y metaanálisis de Liu et al. ²⁷⁸ sí lograron encontrar diferencias en términos de SG a favor de la NRL (OR=0,77 CI:0,62-0,95). Estas diferencias se demostraron en tumores menores de 7 cm y con estadio T1 y T2, no siendo así en el caso de tumores mayores o en estadios superiores. En este tipo de tumores aparecen factores que pueden influir en los resultados quirúrgicos como son: el menor espacio para los movimientos al tratarse de tumores más voluminosos, la existencia más frecuente de vasos neoformados que dificultan la cirugía y una mayor frecuencia de afectación de órganos vecinos.

En otra revisión sistemática publicada por MacLennan et al ²⁰⁸ unos años antes, con 34 artículos, dichas diferencias no consiguieron demostrarse con pacientes en estadio cT1-2N0M0.

El trabajo con mayor número de pacientes que analiza de forma retrospectiva la supervivencia a largo plazo y los factores de riesgo relacionados con la misma es el de Kim et al ²⁷⁹ con 4260 paciente de 5 instituciones diferentes de Corea con una mediana de seguimiento de 43,86 meses.

En él, la media de supervivencia global fue de 176.75 (159.58–194.70) meses al final del seguimiento. Los factores de riesgo de mortalidad global identificados con mayor peso fueron el ASA 3–4, el estadio pT4, el estadio pN1 y la diferenciación sarcomatoide siendo el acceso laparoscópico un factor protector de mortalidad global.

Observamos en ellos algunos factores comunes con los objetivados en nuestra serie (edad, tamaño tumoral, estadio tumoral...), sin embargo, otros llaman la atención, como, por ejemplo, el hecho de que la laparoscopia actúe como factor protector de mortalidad global como apuntaban Liu et al ²⁷⁸ en su metaanálisis. Estos hallazgos pueden estar en relación con el hecho de que, en su trabajo, se incluyen pacientes tratados mediante nefrectomía radical y parcial. Como se ha explicado en la introducción, se ha planteado en algún estudio una posible superioridad de la nefrectomía parcial frente a la radical en términos de supervivencia global ^{2 215}. Esto vendría justificado por su teórica capacidad para reducir el número de pacientes con insuficiencia renal postoperatoria de la que derivarían otros factores de riesgo cardiovascular que, en definitiva, aumentarían la mortalidad global.

5.8 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA CÁNCER ESPECÍFICA Y FACTORES DE RIESGO PRECIRUGÍA.

En el análisis de la supervivencia cáncer específica sí logramos identificar diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes.

A continuación, se presentan en la Tabla 66 los principales trabajos que recogen la supervivencia cáncer específica en sus resultados:

Autor	Pacientes	Tipo estudio	Tipo tumores	SCE(5 años)	Diferencias
Portis et al 229	133	Retrospectivo	cT1-T2	NRL:98% NRA:92%	NO
Chan et al 293	121	Retrospectivo	cT1-T2	N/D	NO
Saika et al 294	263	Retrospectivo	cT1	N/D	NO
Jeon et al 228	255	Retrospectivo	>7cm	NRL: 90,1%* NRA: 93,7%*	NO
Pierorazio et al	200	Retrospectivo	cT2	NRL: 92,9% NRA: N/D	NO
Lee et al ²⁸⁹	835	Retrospectivo	cT2	N/D	NO
Laird et al 225	252	Retrospectivo	cT3	NRL:64,4% NRA:67,3%	NO
Liu et al ²⁷⁸	14515	Metaanálisis	cT1-T4	NRL: 92,2% NRA:83,3%	NO
MacLennan et al ²⁰⁸	112	Rev. sistemática	cT1-T2	NRL:95,12% NRA:94,36%	NO
Luo et al ²³¹	336	Retrospectivo	cT1-T2	NRL: 94,6% NRA:94,2%	NO
Wang et al 232	352	Retrospectivo	cT1	N/D	NO
Steinberg et al ²³⁶	215	Retrospectivo	cT1-T2	N/D	NO
Barbas et al	570	Retrospectivo	≤ cT3a	NRL:89,3% NRA:82,3%	Sí(p=0,045)

Tabla 66. Estudios sobre supervivencia cáncer específica.

En el metaanálisis de Liu et al ²⁷⁸ es de destacar que la SCE presentaba una tendencia importante a la significación a favor igualmente de la NRL (OR=0,77 IC:0,55-1,07).

El resto de trabajos, como ocurre con el análisis de la supervivencia global, no muestran evidencias significativas a favor de ninguno de los dos abordajes.

Factores de riesgo objetivados en el trabajo de Kim et al ²⁷⁹ con mayor peso en la supervivencia cáncer específica fueron: el ASA 3–4, el estadio pT4, el estadio patológico N, el grado nuclear 3–4 y la diferenciación sarcomatoide. La nefrectomía laparoscópica, de nuevo, se identificó como un factor protector de mortalidad cáncer específica.

En nuestros resultados el acceso a la nefrectomía no se comportó como factor relacionado con la supervivencia cáncer específica.

5.9 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECIDIVA Y FACTORES DE RIESGO PRECIRUGÍA.

Los resultados publicados hasta la fecha presentan similitudes y discordancias con los nuestros.

Así, en la serie de Leibovich et al ¹⁴⁸, la recidiva ocurrió en el 28,6% de los casos, con una media de tiempo hasta la recurrencia de 37,2 meses (0-300).

Sin embargo, en la serie de Kattan et al ²⁹⁵ recidivaron el 10,1% y en el estudio de Sorbellini et al ¹⁷⁷, recidivaron un 10,27% de los casos. No obstante, estos presentaban tiempos de seguimiento considerablemente más cortos que el nuestro.

Kim et al ²⁷⁹ obtienen tasas de recurrencia global del 8% y de metástasis del 3%.

Khan et al ²²⁴ en un estudio reciente, que, si bien no realiza una comparación entre ambos abordajes, presentaron una supervivencia libre de recidiva del 37% a los 5 años (IC 95%: 49.04-72.76) con una media de tiempo hasta la recurrencia de 33 meses (95% CI: 27.6-38.4) y un seguimiento de 31.1±26.77 meses (3-132) en pacientes tratados mediante nefrectomía radical. En sus datos describen los sitios más frecuentes de metástasis siendo pulmones (57%), huesos (15%), hígado (7%), páncreas (4%) y cerebro (2%) los más importantes.

En un estudio publicado en el año 2012 ²⁹⁶, realizado a partir de la base de datos NIS con datos recogidos de 11157 pacientes; encontramos que un 61% de los pacientes tuvieron metástasis única; siendo el órgano más afectado el pulmón, seguido del hueso, sistema linfático e hígado.

Todos estos datos son comparables a los nuestros en cuanto al orden de frecuencia de la localización de las metástasis, aunque con porcentajes diferentes.

A continuación, se exponen los principales estudios que recogen la comparación de supervivencia libre de recidiva en sus resultados (Tabla 67).

Autor	Pacientes	Tipo estudio	Tipo tumores	SLR(5 años)	Diferencias
Portis et al 229	133	Retrospectivo	cT1-T2	NRL:92% NRA:91%	NO
Chan et al 293	121	Retrospectivo	cT1-T2	NRL:95% NRA:86%	NO
Saika et al 294	263	Retrospectivo	cT1	NRL:91% NRA:87%	NO
Jeon et al 228	255	Retrospectivo	>7cm	N/D	NO
Pierorazio et al	200	Retrospectivo	cT2	NRL: 62,4% NRA: N/D	NO
Lee et al ²⁸⁹	835	Retrospectivo	cT2	N/D	NO
Laird et al 225	252	Retrospectivo	cT3	NRL:60% NRA:67,6%	NO
Liu et al ²⁷⁸	14515	Metaanálisis	cT1-T4	N/D	NO
MacLennan et al ²⁰⁸	112	Rev. sistemática	cT1-T2	NRL:92,6% NRA:90,1%	NO
Luo et al 231	336	Retrospectivo	cT1-T2	N/D	N/D
Wang et al 232	352	Retrospectivo	cT1	N/D	NO
Steinberg et al ²³⁶	215	Retrospectivo	cT1-T2	N/D	NO
Barbas et al	570	Retrospectivo	≤ cT3a	NRL: 79,3% NRA: 74,2%	NO

Tabla 67. Estudios sobre supervivencia libre de recidiva.

Nuevamente, los factores de riesgo de recidiva con mayor peso encontrados por Kim et al ²⁷⁹ fueron: ASA 3–4, estadio pT, estadio pN1 y presencia de grado nuclear 3-4.

En esta ocasión no sólo el acceso laparoscópico se comportó como factor protector, sino que lograron objetivar también cómo el acceso abierto se comportó como factor de riesgo de peor supervivencia libre de recidiva. Nosotros no hemos logrado evidenciar diferencias estadísticamente significativas en cuanto al papel del acceso quirúrgico en la SLR.

El análisis comparativo tanto de la supervivencia libre de recidiva, de la supervivencia global, como de la cáncer específica revela, en base a nuestros resultados y los de los estudios recogidos en nuestra revisión, que el acceso a la nefrectomía radical laparoscópico es, al menos, tan seguro en términos oncológicos como el abordaje abierto. Las ventajas del acceso laparoscópico podrían no haberse logrado demostrar en la mayoría de estudios por tener tamaños muestrales pequeños y tiempos de seguimiento cortos. No obstante, las comparaciones entre series son complicadas dado que cada una presenta criterios de inclusión y poblaciones singulares, así como tiempos de seguimiento diversos.

Conocer los factores de riesgo implicados en la evolución oncológica de estos pacientes es vital. Sobre todo, si tenemos en cuenta la baja tasa de recurrencias encontradas en estos tumores cuando realizamos un tratamiento curativo, especialmente en lesiones pequeñas y localizadas. Dicho conocimiento es útil a la hora de aconsejar a nuestros pacientes sobre las mejores alternativas terapéuticas, incluyendo la vigilancia activa.

Además, dado que actualmente no existe un claro consenso sobre cómo debe realizarse el seguimiento de estos pacientes (ni en tiempo, ni en forma) podrían llegar a ser de utilidad con el fin de tener a cada paciente perfectamente caracterizado logrando así establecer protocolos individualizados según sus factores de riesgo.

Este trabajo de investigación clínica presenta las siguientes **limitaciones**:

1. Se trata de un estudio retrospectivo lo que conlleva limitaciones a la hora de interpretar los datos.
2. Los pacientes incluidos se intervinieron en un periodo de tiempo muy prolongado (21 años). Durante este tiempo se han modificado sustancialmente aspectos como: la tecnología diagnóstica, los criterios de ingreso y alta, las técnicas quirúrgicas, los tratamientos de la recurrencia tumoral y los esquemas de seguimiento.
3. El acceso abierto a la nefrectomía fue realizado por todo el staff del servicio incluyendo los MIR. El acceso laparoscópico a la nefrectomía se comenzó a realizar exclusivamente por 2 staff (curva de aprendizaje). En la actualidad la nefrectomía laparoscópica se realiza en nuestro Servicio por 7 staff y los MIR.
4. Los datos histológicos no han sido revisados por un patólogo de referencia externo único y especialista en patología oncológica urológica.

6 – CONCLUSIONES

El análisis crítico de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación clínica, permite formular las siguientes conclusiones a los objetivos planteados:

1. El acceso laparoscópico se comportó en el total de la serie como un factor pronóstico independiente de prolongación de tiempo quirúrgico. Cuando se analizó exclusivamente el último quinquenio (2005-2009), el **acceso laparoscópico ya no se comportó como un factor pronóstico independiente del tiempo quirúrgico.**
2. El **acceso laparoscópico se comportó como un factor pronóstico independiente protector de complicaciones de cualquier índole** multiplicando por 3,53 veces la probabilidad de complicaciones el abordaje abierto con respecto al laparoscópico.
3. El **acceso laparoscópico se comportó en los dos últimos quinquenios como un factor pronóstico independiente de acortamiento de la estancia hospitalaria.**
4. La vía de acceso no se comportó como un factor pronóstico independiente en la supervivencia global, libre de recidiva ni cáncer específica.
5. Como conclusión final: el acceso laparoscópico fue superior al acceso abierto a la nefrectomía ya que disminuyó la incidencia de complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria sin prolongar el tiempo de utilización de quirófano ni modificar la evolución oncológica de los pacientes.

7 – BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30.
- ² Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019 Jan;75(1):74-84.
- ³ Thorstenson A, et al. Tumour characteristics and surgical treatment of renal cell carcinoma in Sweden 2005- 2010: a population-based study from the national Swedish kidney cancer register. *Scand J Urol*, 2014; Jun;48(3):231-8.
- ⁴ Siegel RL, Miller KD , Jemal A. Cancer statistics, 2020. *Ca Cancer J Clin* 2020;70:7-30
- ⁵ Ferlay, J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*, 2018. 103: 356.
- ⁶ Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet* 2016;387:894–906.
- ⁷ Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. <http://globocan.iarc.fr>.
- ⁸ Wahlgren, T, et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population-based study (2000-2008). *Br J Cancer*. 2013;108(7):1541-1549.
- ⁹ Li, P, et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. 2016 Feb;5(2):169-81.
- ¹⁰ Levi, F, et al. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*. 2008 Apr;101(8):949-58.

- ¹¹ Medina-Rico M, Ramos HL, Lobo M, et al. Epidemiology of renal cancer in developing countries: Review of the literature. *Can Urol Assoc J*. 2018 Mar;12(3):154-162.
- ¹² Instituto nacional de estadística (INE) [Internet; consultado 12 Abril 2020]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
- ¹³ Lopez-Abente G, Pollan M, Aragonés N, et al. Tendencias de la mortalidad en España, 1952–1996. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del periodo de muerte Madrid. Instituto de Salud Carlos III;.2002.
- ¹⁴ Souza DL, Bernal MM. Incidence, prevalence and mortality of kidney cancer in Spain: estimates and projections for the 1998-2022 period. *Actas Urol Esp*. 2012 Oct;36(9):521-6.
- ¹⁵ Anglada Curado FJ. et al. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en cáncer renal. *Actas Urol Esp* [online]. 2009, vol.33, n.5, pp.459-467. ISSN 0210-4806.
- ¹⁶ Lowrance WT, Ordoñez J, Udaltsova N, et al. CKD and the risk of incident cancer. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2327–34.
- ¹⁷ Gonzalez HC, Lamerato L, Rogers CG, Gordon SC. Chronic hepatitis C infection as a risk factor for renal cell carcinoma. *Dig Dis Sci* 2015;60:1820–4.
- ¹⁸ Hidayat, K, et al. Blood pressure and kidney cancer risk: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2017 Jul;35(7):1333-1344.
- ¹⁹ Clague, J, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2009 Mar;18(3):801-7.

- ²⁰ Tahbaz, R, et al. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*. 2018 Jan;28(1):62-79.
- ²¹ Chien CC, Han MM, Chiu YH, et al. Epidemiology of cancer in end-stage renal disease dialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *J Cancer* 2017;8:9–18.
- ²² Mazzucotelli V, Piselli P, Verdirosi D, et al. De novo cancer in patients on dialysis and after renal transplantation: north-western Italy, 1997–2012. *J Nephrol* 2017;30:851–7.
- ²³ Kabaria R, Klaassen Z, Terris MK. Renal cell carcinoma: links and risks. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016 Mar 7;9:45-52.
- ²⁴ Macleod LC, Hotaling JM, Wright JL, et al. Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol*. 2013 Nov;190(5):1657-61.
- ²⁵ Jay R, Brennan P, Brenner DR, et al. Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2015 Oct 15;137 (8):1953-66.
- ²⁶ Daniel CR, Park Y, Chow WH, et al. Intake of fiber and fiber-rich plant foods is associated with a lower risk of renal cell carcinoma in a large US cohort. *Am J Clin Nutr*. 2013 May;97(5):1036-43.
- ²⁷ Zhao J, Zhao L. Cruciferous vegetables intake is associated with lower risk of renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013 Oct 28;8(10):e75732.
- ²⁸ Liu B, Mao Q, Wang X, et al. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2013;65(5):668-76.

- ²⁹ Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2013;108:798–811.
- ³⁰ Kabat GC, Silvera SAN, Miller AB, Rohan TE. A cohort study of reproductive and hormonal factors and renal cell cancer risk in women. *Br J Cancer* 2007;96:845–9.
- ³¹ Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2006 Dec;176(6 Pt 1):2353-8.
- ³² Cho E, Curhan G, Hankinson SE, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med* 2011;171:1487–93.
- ³³ Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer* 2014;134:384–96.
- ³⁴ Desimone MC, Rathmell WK, Threadgill DW. Pleiotropic effects of the trichloroethylene-associated P81S VHL mutation on metabolism, apoptosis, and ATM-mediated DNA damage response. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:1355–64.
- ³⁵ Moore LE, Boffetta P, Karami S, et al. Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Res* 2010;70:6527–36.
- ³⁶ Abdul KSM, Jayasinghe SS, Chandana EPS, et al. Arsenic and human health effects: a review. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015;40:828–46.
- ³⁷ Song JK, Luo H, Yin XH, et al. Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*; 2015 Dec 11;5:17976.

- ³⁸ Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. EAU guidelines. Presented at: the 34th Annual Congress Barcelona; Arnhem, The Netherlands; 2019.
- ³⁹ Shuch, B, et al. Defining early-onset kidney cancer: implications for germline and somatic mutation testing and clinical management. *J Clin Oncol*; 2014 Feb 10;32(5):431-7.
- ⁴⁰ Przybycin, C.G, et al. Hereditary syndromes with associated renal neoplasia: a practical guide to histologic recognition in renal tumor resection specimens. *Adv Anat Pathol*; 2013 Jul;20(4):245-63.
- ⁴¹ Eble J.N, et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours., In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours., S.G. Eble JN, Epstein JI, et al Editors. 2004, IARC: Lyon
- ⁴² Mostofi FK et al. Histologic typing of kidney tumors: International Histological Classification of Tumours, N° 25. World Health Organization, Geneva, 1981
- ⁴³ Thoenes W, et al. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocytomas and carcinomas). The basic cytological and histomorphological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract*; , 1986;181:125-43
- ⁴⁴ Kovacs G et al. The heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997;183:131-3.
- ⁴⁵ Störkel S, et al. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer* 1997;80:987-9.

- ⁴⁶ Moch, H, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106-119.
- ⁴⁷ Srigley, JR, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1469-89.
- ⁴⁸ Yang, XJ, et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005 Jul 1;65(13):5628-37.
- ⁴⁹ Linehan, WM, et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*. 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6282S-9S.
- ⁵⁰ Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun;32(6):590-5.
- ⁵¹ Pignot G, Elie C, Conquy S, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007 Feb;69(2):230-5.
- ⁵² Fuhrman SA, et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*;1982 Oct;6(7):655-63.
- ⁵³ Bektas S, Bahadir B, Kandemir O, et al. Intraobserver and interobserver variability of Fuhrman and modified Fuhrman Trading Systems for conventional renal cell carcinoma Kaohsiung J Med Sci; 2009 Nov;25(11):596-600.
- ⁵⁴ Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system. A multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma *Cancer*; 2005 Jan 1;103(1):68-75.

- ⁵⁵ Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*; 2001 Mar 15;19(6):1649-57.
- ⁵⁶ Morán E, Rogel R, Soto A, et al. Usefulness of new schemes to group Fuhrman grades in clinical practice for clear cell renal tumour. *Actas Urol Esp*. 2012 Jun;36(6):352–8.
- ⁵⁷ Brugarolas, J. Molecular genetics of clear-cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2014 Jun 20;32(18):1968-76.
- ⁵⁸ Capitanio, U., et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*; 2009 Jun;103(11):1496-500.
- ⁵⁹ Wagener N, et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non- metastatic disease. *PLoS One*, 2017. 12: e0184173.
- ⁶⁰ Ledezma RA, et al. Clinically localized type 1 and 2 papillary renal cell carcinomas have similar survival outcomes following surgery. *World J Urol*, 2016 May;34(5):687-93.
- ⁶¹ Volpe A, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int*; 2012 Jul;110(1):76-83.
- ⁶² Verdú Tartajo F, Díez Cordero JM^a, Castaño González I. Clínica del adenocarcinoma renal. En: Herranz Amo F. Tumores de riñón. 2001. Doyma. ISBN: 84-75-92-655-X.
- ⁶³ Jayson M, et al. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*; 1998 Feb;51(2):203-5.

- ⁶⁴ Novara G et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*. 2010 Oct;58(4):588-95.
- ⁶⁵ Kim HL, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*; 2003 Nov;170(5):1742-6.
- ⁶⁶ Sacco E, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int*; 2009;83(1):1-11.
- ⁶⁷ Hegemann M, Kroeger N, Stenzl A, Bedke J. Rare and changeable as a chameleon: paraneoplastic syndromes in renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2018 Jun;36(6):849-854.
- ⁶⁸ Lee CT, et al. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol*. 2002 Jul-Aug;7(4):135-40.
- ⁶⁹ Patard JJ, et al. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol*; 2003 Aug;44(2):226-32.
- ⁷⁰ Kawaciuk I, Hyrsi L, Dusek P, et al. Influence of tumour-associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 2008;42(5):406-11.
- ⁷¹ Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90:358–63.
- ⁷² Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res* 1988;48:7310–3.
- ⁷³ Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649-55.

- ⁷⁴ Magera, JS Jr et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*; 2008 Feb;71(2):278-82.
- ⁷⁵ Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, et al. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol*. 2006;175(2):425–31.
- ⁷⁶ Kassouf W, Aprikian AG, Laplante M, et al. Natural history of renal masses followed expectantly. *J Urol*. 2004;171(1):111–3.
- ⁷⁷ Volpe A, Panzarella T, Rendon RA, et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer*. 2004;100(4):738–45.
- ⁷⁸ Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005;236(2):441–50.
- ⁷⁹ Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology*. 2006;68(4):737–40.
- ⁸⁰ Silverman SG, Israel GM, Herts BR, et al. Management of the incidental renal mass. *Radiology*. 2008;249(1):16–31.
- ⁸¹ Correas, JM, et al. Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008. *J Radiol*; 2009 Jan;90(1 Pt 2):123-38; quiz 139-40.
- ⁸² Mitterberger M et al. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol*. 2007 Nov;64(2):231-8.
- ⁸³ Rossi SH, Hsu R, Blick C, et al: Meta-analysis of the prevalence of renal cancer detected by abdominal ultrasonography. *Br J Surg* 2017; 104: 648-659.
- ⁸⁴ Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, et al. Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol* 2018; 36: pp. 1341-1353

- 85 Fan L, Lianfang D, Jinfang X, et al. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med*. 2008 Jun;27(6):875-85.
- 86 Furrer MA, Spycher SCJ, Büttiker SM, et al. Comparison of the Diagnostic Performance of Contrast-enhanced Ultrasound with That of Contrast-enhanced Computed Tomography and Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Renal Masses: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Oncol*. 2019 Sep 27. pii: S2588-9311(19)30139-7.
- 87 Xue LY, Lu Q, Huang BJ, et al. Papillary renal cell carcinoma and clear cell renal cell carcinoma: Differentiation of distinct histological types with contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol*. 2015 Oct;84(10):1849-56.
- 88 Wei S, Tian F, Xia Q, et al. Contrast-enhanced ultrasound findings of adult renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion: comparison with clear cell renal cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma. *Cancer Imaging*. 2019 Dec 31;20(1):1.
- 89 Defortescu G, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol*. 2017 Mar;24(3):184-189.
- 90 Sanz E, Hevia V, Gómez V, et al. Renal Complex Cystic Masses: Usefulness of Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS) in Their Assessment and Its Agreement with Computed Tomography. *Curr Urol Rep*. 2016 Dec;17(12):89.
- 91 Qiu X, Zhao Q, Ye Z, et al. How does contrast-enhanced ultrasonography influence Bosniak classification for complex cystic renal mass compared with conventional ultrasonography?. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Feb;99(7):e19190.

- ⁹² Vogel C, Ziegelmüller B, Ljungberg B, et al. Imaging in Suspected Renal-Cell Carcinoma: Systematic Review. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Apr;17(2):e345-e355.
- ⁹³ Heilbrun ME, Remer EM, Casalino DD, et al. ACR Appropriateness Criteria indeterminate renal mass. *J Am Coll Radiol*. 2015;12(4):333–41.
- ⁹⁴ Israel GM, et al. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*. Sep-Oct 2008;28(5):1325-38.
- ⁹⁵ Mileto A, Nelson RC, Paulson EK, et al. Dual-Energy MDCT for Imaging the Renal Mass. *AJR Am J Roentgenol*. 2015;204(6):640–7.
- ⁹⁶ Udare A, Walker D, Krishna S, et al. Characterization of clear cell renal cell carcinoma and other renal tumors: evaluation of dual-energy CT using material-specific iodine and fat imaging. *Eur Radiol*. 2020 Apr;30(4):2091-2102.
- ⁹⁷ Gong IH et al. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):344-9.
- ⁹⁸ Sureka B, Lal A, Khandelwal N, et al. Dynamic computed tomography and Doppler findings in different subtypes of renal cell carcinoma with their histopathological correlation. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):552–7.
- ⁹⁹ Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, et al. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(6):1499–506.
- ¹⁰⁰ Sheir KZ, El-Azab M, Mosbah A, et al. Differentiation of renal cell carcinoma subtypes by multislice computerized tomography. *J Urol*. 2005;174(2):451–5.
- ¹⁰¹ Schieda N, Lim RS, McInnes MDF, et al. Characterization of small (<4cm) solid renal masses by computed tomography and magnetic resonance imaging: Current evidence and further development. *Diagn Interv Imaging*. 2018 Jul - Aug;99(7-8):443-455.

-
- ¹⁰² Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*. 1986;158:1–10.
- ¹⁰³ Bosniak MA. Problems in the radiologic diagnosis of renal parenchymal tumors. *Urol Clin North Am*. 1993;20:217–230.
- ¹⁰⁴ Bosniak MA. Diagnosis and management of patients with complicated cystic lesions of the kidney. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;169:819–821.
- ¹⁰⁵ Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*. 2005;66:484–488.
- ¹⁰⁶ Graumann O, Osther SS, Oster PJ. Characterization of complex renal cysts: a critical evaluation of the Bosniak classification. *Scand J Urol Nephrol*. 2011;45:84–90.
- ¹⁰⁷ Putra LG et al. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*. 2009 Sep;74(3):535-9.
- ¹⁰⁸ Lopes Vendrami C, Parada Villavicencio C, DeJulio TJ, et al. Differentiation of Solid Renal Tumors with Multiparametric MR Imaging. *Radiographics*. 2017 Nov-Dec;37(7):2026-2042.
- ¹⁰⁹ Mueller-Lisse UG et al. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010 Jun;28(3):253-61.
- ¹¹⁰ Warren KS et al. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int*. 2005 May;95(7):939-42.
- ¹¹¹ Schoots IG et al. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol*. 2017 Jul;198(1):12-21.
- ¹¹² Narayanasamy S, Krishna S, Prasad Shanbhogue AK, et al. Contemporary update on imaging of cystic renal masses with histopathological correlation and emphasis on patient management. *Clin Radiol*. 2019 Feb;74(2):83-94.

- ¹¹³ Silverman SG et al. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology*. 2019 Aug;292(2):475-488.
- ¹¹⁴ Pedrosa I, Chou MT, Ngo L, et al. MR classification of renal masses with pathologic correlation. *Eur Radiol*. 2008;18(2):365–75.
- ¹¹⁵ Hindman N, Ngo L, Genega EM, et al. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radiology*. 2012;265(2):468–77.
- ¹¹⁶ Lassel EA, Rao R, Schwenke C, et al. Diffusion-weighted imaging of focal renal lesions: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2014;24(1):241–9.
- ¹¹⁷ Giannarini G et al. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol*. 2012 Feb;61(2):326-40.
- ¹¹⁸ Richard PO et al. Is Routine Renal Tumor Biopsy Associated with Lower Rates of Benign Histology following Nephrectomy for Small Renal Masses? *J Urol*. 2018 Oct;200(4):731-736.
- ¹¹⁹ Leveridge MJ et al. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol*. 2011 Sep;60(3):578-84.
- ¹²⁰ Marconi L et al. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol*. 2016 Apr;69(4):660-673.
- ¹²¹ Richard PO et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):1007-13.

- ¹²² Veltri A et al. Diagnostic accuracy and clinical impact of imaging-guided needle biopsy of renal masses. Retrospective analysis on 150 cases. *Eur Radiol.* 2011 Feb;21(2):393-401.
- ¹²³ Cooper S et al. Diagnostic Yield and Complication Rate in Percutaneous Needle Biopsy of Renal Hilar Masses With Comparison With Renal Cortical Mass Biopsies in a Cohort of 195 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 Mar;212(3):570-575.
- ¹²⁴ Mercader C, Vilaseca A, Moreno JL, et al. Role of the three-dimensional printing technology in complex laparoscopic renal surgery: a renal tumor in a horseshoe kidney. *Int Braz J Urol.* 2019 Nov-Dec;45(6):1129-1135.
- ¹²⁵ Pretorius R, Vlok S, Van der Merwe A, et al. Renal artery embolisation: indications and utilisation at Tygerberg Hospital. *S Afr J Surg.* 2019 Dec;57(4):33-39.
- ¹²⁶ Carrafiello G, Mangini M, Fontana F, et al. Suprarenal inferior vena cava filter implantation. *Radiol Med.* 2012 Oct;117(7):1190-8.
- ¹²⁷ Huang WC et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2006 Sep;7(9):735-40.
- ¹²⁸ Park JW et al. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009 Mar;103(5):615-9.
- ¹²⁹ Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors, ed. U.I.U.A. Cancer. Vol. 7th edn. 2009.
- ¹³⁰ Gospodarowicz MK et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer.* 2004 Jan 1;100(1):1-5.

- ¹³¹ Kim SP et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol*. 2011 Jun;185(6):2035-9.
- ¹³² Novara G et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*. 2010 Oct;58(4):588-95.
- ¹³³ Waalkes S et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol*. 2011 Feb;59(2):258-63.
- ¹³⁴ Bertini R et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol*. 2009 May;181(5):2027-32.
- ¹³⁵ Poon SA et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009 Jun;103(12):1622-5.
- ¹³⁶ Bedke J et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*. 2009 May;103(10):1349-54.
- ¹³⁷ Guo S, Liu Z, Li X, et al. The prognostic value of the site of invasion in T3aN0M0 clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2019 May;37(5):301.e11-301.e17.
- ¹³⁸ Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol*. 2018 Dec;36(12):1943-1952.

- ¹³⁹ Brierley JD et al. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Brierley J.D., Gospodariwicz M., Wittekind C. (eds). Wiley-Blackwell, 2009.
- ¹⁴⁰ Sun M et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*. 2011 Oct;60(4):644-61.
- ¹⁴¹ Zhang L et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018 Sep 3;18(1):870.
- ¹⁴² Lang H et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*. 2005 Feb 1;103(3):625-9.
- ¹⁴³ Delahunt B et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2013 Oct;37(10):1490-504.
- ¹⁴⁴ Ohashi R, Martignoni G, Hartmann A et al. Multi-institutional re-evaluation of prognostic factors in chromophobe renal cell carcinoma: proposal of a novel two-tiered grading scheme. *Virchows Arch*. 2020 Mar;476(3):409-418.
- ¹⁴⁵ Patard JJ et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20;23(12):2763-71.
- ¹⁴⁶ Wagener N et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non- metastatic disease. *PLoS One*, 2017. 12: e0184173.
- ¹⁴⁷ Alomari AK, Nettey OS, Singh D et al. Clinicopathological and immunohistochemical characteristics of papillary renal cell carcinoma with emphasis on subtyping. *Hum Pathol* 2015;46:1418–1426

- ¹⁴⁸ Leibovich BC, Lohse CM, Cheville JC et al (2018) Predicting oncologic outcomes in renal cell carcinoma after surgery. *Eur Urol* 73(5):772–780
- ¹⁴⁹ Huang H, Pan X-W, Huang Y et al (2015) Microvascular invasion as a prognostic indicator in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 8:10779–10792
- ¹⁵⁰ Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC et al (2005) Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* 104:511–520.
- ¹⁵¹ Klatte T, Said JW, de Martino M, et al (2009) Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol* 181:1558–1564.
- ¹⁵² Kim HL et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004 May;171(5):1810-3.
- ¹⁵³ Patard JJ et al. Multi-institutional validation of a symptom-based classification for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004 Sep;172(3):858-62.
- ¹⁵⁴ Cho DS et al. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scand J Urol*. 2016 Jun;50(3):186-91.
- ¹⁵⁵ Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2530-40.
- ¹⁵⁶ Ficarra V, Prayer-galetti T, Novella G, Bratti E. European urology incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. 2003;43:663-9.

-
- ¹⁵⁷ Byun SS et al. Sex-Specific Prognostic Significance of Obesity in Nonmetastatic Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma in Korea: A Large Multicenter Cohort Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Sep 6;S1558-7673(17)30270-7.
- ¹⁵⁸ van der Mijn JC, Al Hussein Al Awamlh B, et al. Validation of risk factors for recurrence of renal cell carcinoma: Results from a large single-institution series. *PLoS One*. 2019 Dec 9;14(12):e0226285.
- ¹⁵⁹ Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008;113:1552-8.
- ¹⁶⁰ Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5794-9.
- ¹⁶¹ Bensalah K et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2015 Mar;16(3):293-300.
- ¹⁶² Ueda K, Ogasawara N, Yonekura S et al. The Prognostic Value of Systemic Inflammatory Markers in Advanced Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Molecular Targeted Therapies. *Anticancer Res*. 2020 Mar;40(3):1739-1745.
- ¹⁶³ Albisinni S, Pretot D, Al Hajj Obeid W, et al. The impact of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and haemoglobin-to-platelet ratio on localised renal cell carcinoma oncologic outcomes. *Prog Urol*. 2019 Jul - Aug;29(8-9):423-431.
- ¹⁶⁴ Hu H, Yao X, Xie X, et al. Prognostic value of preoperative NLR, dNLR, PLR and CRP in surgical renal cell carcinoma patients. *World J Urol*. 2017 Feb;35(2):261-270.

- ¹⁶⁵ Kim TW, Lee JH, Shim KH et al. Prognostic significance of preoperative and follow-up neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Investig Clin Urol*. 2019 Jan;60(1):14-20.
- ¹⁶⁶ Kubackova K, Bortlicek Z, Pavlik T, et al. Czech Renal Cancer Cooperative Group. Prognostic factors in renal cell carcinoma patients treated with sorafenib: Results from the Czech registry. *Target Oncol*. 2015;10:385-92.
- ¹⁶⁷ Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cyto- kines: A report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol*. 2002;13:1460-8.
- ¹⁶⁸ Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, et al. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013;109:1123-9.
- ¹⁶⁹ Lorente D, Trilla E, Meseguer A, et al. Systematic review of renal carcinoma prognostic factors. *Actas Urol Esp*. 2017 May;41(4):215-225.
- ¹⁷⁰ Callea M, Albiges L, Gupta M, et al. Differential expression of PD-L1 between primary and metastatic sites in clear-cell renal cell carcinoma. *Cancer Immunol Res*. 2015;3:1158-64.
- ¹⁷¹ Wang Z et al. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis based on 1863 individuals. *Clin Exp Med*. 2018 May;18(2):165-175.
- ¹⁷² Wei JH et al. A CpG-methylation-based assay to predict survival in clear cell renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2015 Oct 30;6:8699.

- ¹⁷³ Kohn L et al. Specific genomic aberrations predict survival, but low mutation rate in cancer hot spots, in clear cell renal cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. May-Jun 2015;23(5):334-42.
- ¹⁷⁴ Rini B et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):676-85.
- ¹⁷⁵ Ghislaine Scelo MP, Purdue KM, Brown MJ, et al. Genome-wide association study identifies multiple risk loci for renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2017 Jun 9;8:15724.
- ¹⁷⁶ Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001;166:63-7.
- ¹⁷⁷ Sorbellini M, Kattan M, Snyder M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*. 2005;173:48-51.
- ¹⁷⁸ Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*. 2001;19:1649-1657.
- ¹⁷⁹ Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3316–3322.
- ¹⁸⁰ Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20:4559-4566.

- ¹⁸¹ Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97:1663-1671.
- ¹⁸² Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*. 2002;168:2395-2400.
- ¹⁸³ Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FKH, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007;25:1316–1322.
- ¹⁸⁴ Kattan MW. Validating a prognostic model. *Cancer*. 2006; 107:2523–2524.
- ¹⁸⁵ Hupertan V, Roupret M, Poisson JF, et al. Low predictive accuracy of the Kattan postoperative nomogram for renal cell carcinoma recurrence in a population of French patients. *Cancer*. 2006;107:2604–2608.
- ¹⁸⁶ Tan MH, Li H, Choong CV, et al. TheKarakiewicz nomogram is the most useful clinical predictor for survival outcomes in patients with localized renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117:5314-24.
- ¹⁸⁷ Cindolo L, Chiodini P, Gallo C, et al. Validation by calibration of the UCLA integrated staging system prognostic model for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):65-71.
- ¹⁸⁸ Zastrow S, Brookman-May S, Cong TA, et al. World J Urol. Decision curve analysis and external validation of the postoperative Karakiewicz nomogram for renal cell carcinoma based on a large single-center study cohort. 2015 Mar;33(3):381-8.

- ¹⁸⁹ Lee BH, Feifer A, Feuerstein MA, et al. Validation of a Postoperative Nomogram Predicting Recurrence in Patients with Conventional Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Focus*. 2018 Jan;4(1):100-105.
- ¹⁹⁰ Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008;113:1552-8.
- ¹⁹¹ Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5794-9.
- ¹⁹² Langenbuch C. *Berlin Klin. Wchnschr* 1877;14:337.
- ¹⁹³ Herr HW. Surgical management of renal tumors: a historical perspective. *Urol Clin North Am*. 2008 Nov;35(4):543-9; v.
- ¹⁹⁴ Gerster AG. Nephrectomy. *Ann Surg* 1912;1vi:1.
- ¹⁹⁵ Beer E, Hyman A. Progress in nephrectomy. *JAMA* 1920;1xxv:1180.
- ¹⁹⁶ Hyman A. Tumors of the kidney. *Tr Am Urol A* 1920; xii:242.
- ¹⁹⁷ Block G. *Folia Urol* 1910;161.
- ¹⁹⁸ Gregoire W. Les propagations du cancer du rein. *Bull Med Soc Anat (Paris)* 1903;78:764–9.
- ¹⁹⁹ Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol* 1969;101:297–301.
- ²⁰⁰ Lane BR, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol*, 2009. 181: 2430.
- ²⁰¹ Blom JH et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009 Jan;55(1):28-34.

- ²⁰² Gershman B et al. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Urol*. 2018 May;199(5):1143-1148.
- ²⁰³ Bex A et al. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. *World J Urol*, 2011 Dec;29(6):793-9.
- ²⁰⁴ Sherif AM et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour- draining lymph nodes. *BJU Int*. 2012 Apr;109(8):1134-9.
- ²⁰⁵ Hyman A. Tumors of the kidney. *Tr Am Urol A* 1920; xii:242.
- ²⁰⁶ Goldstein AE, Abeshouse BS. Partial resections of the kidney. *J Urol* 1937;38:15–9.
- ²⁰⁷ Herr HW. History of partial nephrectomy. *J Urol* 2005;173:705–8.
- ²⁰⁸ MacLennan S et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*. 2012 Dec;62(6):1097-117.
- ²⁰⁹ Choi JE et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 May;67(5):891-901.
- ²¹⁰ Wood EL et al. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. *J Urol*. 2018 Feb;199(2):393-400.
- ²¹¹ Tellini R et al. Positive Surgical Margins Predict Progression-free Survival After Nephron-sparing Surgery for Renal Cell Carcinoma: Results From a

Single Center Cohort of 459 Cases With a Minimum Follow-up of 5 Years. Clin Genitourin Cancer, 2019 Feb;17(1):e26-e31.

²¹² Bensalah K et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. Eur Urol. 2010 Mar;57(3):466-71.

²¹³ Antic T et al. Partial nephrectomy for renal tumors: lack of correlation between margin status and local recurrence. Am J Clin Pathol, 2015 May;143(5):645-51.

²¹⁴ Van Poppel H et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol. 2007 Jun;51(6):1606-15.

²¹⁵ Scosyrev E et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. Eur Urol. 2014 Feb;65(2):372-7.

²¹⁶ Capitanio U et al. Nephron-sparing techniques independently decrease the risk of cardiovascular events relative to radical nephrectomy in patients with a T1a-T1b renal mass and normal preoperative renal function. Eur Urol. 2015 Apr;67(4):683-9.

²¹⁷ Thompson RH et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. Eur Urol, Eur Urol. 2015 Feb;67(2):252-9.

²¹⁸ Mir MC et al. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. Eur Urol. 2017 Apr;71(4):606-617.

-
- 219 Deng W, Chen L, Wang Y, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for large (≥ 7 cm) renal tumors: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2019 Apr;37(4):263-272.
- 220 Yang Y. Partial Versus Radical Nephrectomy in Patients with Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Urol J*. 2020 Mar 16;17(2):109-117.
- 221 Scosyrev E et al. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):372-7.
- 222 Miller DC et al. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer*. 2008 Feb 1;112(3):511-20.
- 223 Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ et al. Laparoscopic nephrectomy: initial case report. *J Urol* 1991; 146: 278–82.
- 224 Khan MMA, Patel RA, Jain N, et al. Prospective analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for renal tumours more than 7 cm. *J Minim Access Surg*. 2019 Jan-Mar;15(1):14-18.
- 225 Laird A, Choy KC, Delaney H, et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2015 Jan;33(1):25-32.
- 226 Siani LM, Ferranti F, Benedetti M, et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy in T1-T2 renal carcinoma: personal 5-year experience about the oncologic outcome. *Minerva Chir*. 2011 Aug;66(4):317-21.
- 227 Kwon SY, Jung JW, Kim BS, et al. Laparoscopic versus Open Radical Nephrectomy in T2 Renal Cell Carcinoma: Long-Term Oncologic Outcomes. *Korean J Urol*. 2011 Jul;52(7):474-8.

- ²²⁸ Jeon SH, Kwon TG, Rha KH, et al. Comparison of laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a retrospective analysis of multi-center results. *BJU Int.* 2011 Mar;107(5):817-21.
- ²²⁹ Portis AJ, Yan Y, Landman J, et al. Long term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol.* 2002 Mar;167(3):1257-62.
- ²³⁰ Jeong W, Rha KH, Kim HH, et al. Comparison of laparoscopic radical nephrectomy and open radical nephrectomy for pathologic stage T1 and T2 renal cell carcinoma with clear cell histologic features: a multi-institutional study. *Urology.* 2011 Apr;77(4):819-24.
- ²³¹ Luo JH, Zhou FJ, Xie D, et al. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol.* 2010 Jun;28(3):289-93.
- ²³² Wang L, Wang L, Yang Q, et al. Retroperitoneal laparoscopic and open radical nephrectomy for T1 renal cell carcinoma. *J Endourol.* 2009 Sep;23(9):1509-12.
- ²³³ Colombo JR Jr, Haber GP, Jelovsek JE, et al. Seven years after laparoscopic radical nephrectomy: oncologic and renal functional outcomes. *Urology.* 2008 Jun;71(6):1149-54.
- ²³⁴ Ganpule AP, Sharma R, Thimmegowda M, et al. Laparoscopic radical nephrectomy versus open radical nephrectomy in T1-T3 renal tumors: An outcome analysis. *Indian J Urol.* 2008 Jan;24(1):39-43.
- ²³⁵ Hemal AK et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):862-6.

- ²³⁶ Steinberg, AP, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for large (greater than 7 cm, T2) renal tumors. J Urol. 2004 Dec;172(6 Pt 1):2172-6.
- ²³⁷ Peng B et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2018 Oct;28(10):1183-1187.
- ²³⁸ Gratzke C et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. BJU Int, 2009 Aug;104(4):470-5.
- ²³⁹ Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: Initial case report. J. Urol. 1993; 149: 1031–2.
- ²⁴⁰ Fan X, Xu K, Lin T, et al. Comparison of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. BJU Int. 2013 Apr;111(4):611-21.
- ²⁴¹ Desai MM et al. Prospective randomized comparison of transperitoneal versus retroperitoneal laparoscopic radical nephrectomy. J Urol, 2005. 173: 38.
- ²⁴² Nambirajan T et al. Prospective, randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. Urology. 2004 Nov;64(5):919-24.
- ²⁴³ Nadler RB et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? J Urol. 2006 Apr;175(4):1230-3.

- ²⁴⁴ Haas NB et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Sep 1;3(9):1249-1252.
- ²⁴⁵ Motzer RJ et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017 Dec 10;35(35):3916-3923.
- ²⁴⁶ Motzer RJ et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol, Eur Urol.* 2018 Jan;73(1):62-68.
- ²⁴⁷ Sun M et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor–targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *Eur Urol.* 2018 Nov;74(5):611-620.
- ²⁴⁸ Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:273-8.
- ²⁴⁹ Nuttal M, van der Mulen J, Emberton M. Cores based on ICD-10 administrative data were valid in assessing comorbidity in patients undergoing urological cancer surgery. *J Clin Epidemiol.* 2006;59:265-73.
- ²⁵⁰ Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, editors. *TNM classification of malignant tumors.* UICC International Union Against Cancer. Ed 7^a. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2009. p. 255-57.
- ²⁵¹ Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and result of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.

- ²⁵² Park YH, Byun SS, Kang SH, et al. Comparison of hand-assisted laparoscopic radical nephrectomy with open radical nephrectomy for pT1-2 clear cell renal-cell carcinoma: a multi-institutional study. *J Endourol.* 2009;23, 1485–1489.
- ²⁵³ Klinghoffer Z, Yang B, Kapoor A, Pinthus JH. Obesity and renal cell carcinoma: epidemiology, underlying mechanisms and management considerations. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9:975-987.
- ²⁵⁴ Kutikov A, Egleston BL, Canter D, et al. Competing Risks of Death in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma: A Comorbidity Based Model. *J Urol.* 2012; 188: 2077-83.
- ²⁵⁵ Rabjerg M, Mikkelsen MN, Walter S, Marcussen N. Incidental renal neoplasms: is there a need for routine screening? A Danish single-center epidemiological study. *APMIS* 2014.122(8):708–714.
- ²⁵⁶ Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1092 patients (1982–1997). *Urology.* 2000 Jul;56(1):58-62.
- ²⁵⁷ Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol* 2009;182, 2172–2176.
- ²⁵⁸ Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, et al. Approach and specimen handling do not influence oncological perioperative and long-term outcomes after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2009 Sep;182(3):874-80.
- ²⁵⁹ Keegan KA, Schupp CW, Chamie K, et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol.* 2012 Aug;188(2):391-7.

²⁶⁰ Dimarco DS, Lohse CM, Zincke H, et al. Long-term survival of patients with unilateral sporadic multifocal renal cell carcinoma according to histologic subtype compared with patients with solitary tumors after radical nephrectomy. *Urology*. 2004 Sep;64(3):462-7.

²⁶¹ Husillos A. Modelo predictivo de recidiva tumoral en los pacientes con cáncer renal no metastásico tratado con nefrectomía: <https://eprints.ucm.es/44318/1/T39155.pdf>

²⁶² Scherr D, Simmons R, and Russo P: Multifocal renal cell carcinoma: descriptive analysis and impact of different histologic subtypes (abstract). *J Urol* 2001.

²⁶³ Lang H, Lindner V, Martin M, et al. Prognostic value of multifocality on progression and survival in localized renal cell carcinoma. *European Urology*. 2004;45(6):749–753.

²⁶⁴ Such B, Bratslavsky G, Shih J, et al. Impact of pathological tumour characteristics in patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2012 Jun;109(11):1600-6.

²⁶⁵ Kattle T, Said JW, de Martino M, et al. Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol*. 2009; 181:1558-64.

²⁶⁶ Santiago-Agredano B, Álvarez-Kindelán J, Font-Ugalde P, et al. Prognostic value of microvascular invasion in predicting survival in renal cell carcinoma. *Actas Urol Esp*. 2013; 37: 504-12.

- ²⁶⁷ Pattard JJ, Rodríguez A, Rota M, et al. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int.* 2002; 90: 258-63.
- ²⁶⁸ Türkvatan A, Akdur PO, Altinel M, et al. Preoperative staging of renal cell carcinoma with multidetector CT. *Diagn Interv Radiol.* 2009 Mar;15(1):22-30.
- ²⁶⁹ Irani J, Humbert M, Lecocq B, et al. Renal tumor size: comparison between computed tomography and surgical measurements. *Eur Urol.* 2001 Mar;39(3):300-3.
- ²⁷⁰ Mistry R, Manikandan R, Williams P, et al.: Implications of computer tomography measurement in the management of renal tumours. *BMC Urol.* 2008 Nov 4;8:13.
- ²⁷¹ Liu Y, Song T, Huang Z, et al. The accuracy of multidetector Computed Tomography for preoperative staging of renal cell carcinoma. *Int Braz J Urol.* 2012 Sep-Oct;38(5):627-36.
- ²⁷² Escribano G, Díez-Cordero JM, Durán R et al. Nefrectomía laparoscópica. *Actas Urol Esp.* 1993; XVII(5) supl.: Congreso Nacional de Urología, V-99.
- ²⁷³ Hernández Fernández C, Escribano Patiño G, Díez Cordero JM, et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: a case report. *Actas Urol Esp.* 1994 May;18(5):619-22.
- ²⁷⁴ Feder MT, Patel MB, Melman A, et al. Comparison of open and laparoscopic nephrectomy in obese and nonobese patients: Outcomes stratified by Body Mass Index. *J Urol.* 2008;180:79–83.
- ²⁷⁵ Matin S, Gill IS, Hsu TH, et al. Laparoscopic renal surgery in obese patients: Comparison to open surgery. *J Urol.* 1999;162:665–669.
- ²⁷⁶ Afors K, Centini G, Murtada R, et al. Obesity in laparoscopic surgery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 May;29(4):554-64.

- ²⁷⁷ Tan HJ, Wolf Jr JS, Ye Z, et al. Complications and failure to rescue after laparoscopic versus open radical nephrectomy. *J Urol* 2011 Oct;186(4):1254-60.
- ²⁷⁸ Liu G, Ma Y, Wang S, et al. Laparoscopic Versus Open Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis *Transl Oncol*. 2017 Aug; 10(4): 501–510.
- ²⁷⁹ Kim SH, Park B, Hwang EC, et al. Retrospective Multicenter Long-Term Follow-up Analysis of Prognostic Risk Factors for Recurrence-Free, Metastasis-Free, Cancer-Specific, and Overall Survival After Curative Nephrectomy in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma. *Front Oncol*. 2019 Sep 4;9:859.
- ²⁸⁰ Kucharczyk J, Mandalapu K, Satti S, et al. Outcomes of Patients With Late-Relapse Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Targeted Therapies: A Single Institution Experience. *Ochsner J*. 2017 Winter; 17(4):331–334.
- ²⁸¹ Khan N, Irshad Khalil MA, Ali A, et al. Survival And Progression After Radical Nephrectomy In A Cohort Of Non-Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Curative Intent. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2019 Jul-Sep;31(3):314-319.
- ²⁸² Gill I, Meraney A, Schweizer D, et al. Laparoscopic radical nephrectomy in 100 patients: A single center experience from the United States. *Cancer* 2001;92:1843-55.
- ²⁸³ Eisner BH, Zargooshi J, Berger AD, et al. Gender differences in subcutaneous and perirenal fat distribution. *Surg Radiol Anat*. 2010 Nov;32(9):879-82.
- ²⁸⁴ Burgess NA, Koo BC, Calvert RC, et al. Randomized trial of laparoscopic vs open nephrectomy. *J Endourol* 2007;21, 610–613.

- ²⁸⁵ Shuford MD, McDougall EM, Chang SS, et al. Complications of contemporary radical nephrectomy: comparison of open vs laparoscopic approach. *Urol Oncol* 2004;22:121–126.
- ²⁸⁶ Kim SP, Leibovich BC, Shah ND, et al. The relationship of postoperative complications with in-hospital outcomes and costs after renal surgery for kidney cancer. *BJU Int.* 2013 Apr;111(4):580-8.
- ²⁸⁷ Weingart SN, Iezzoni LI, Davis RB, et al . Use of administrative data to find substandard care: validation of the complications screening program. *Med Care* 2000;38:796–806
- ²⁸⁸ Lezzoni LI, Daley J, Heeren T, et al. Identifying complications of care using administrative data. *Med Care* 1994; 32:700–15
- ²⁸⁹ Lee H, Lee CU, Yoo JH, et al. Comparisons of oncological outcomes and perioperative complications between laparoscopic and open radical nephrectomies in patients with clinical T2 renal cell carcinoma (≥ 7 cm). *PLoS One.* 2018 Jan 24;13(1):e0191786.
- ²⁹⁰ Becker A, Ravi P, Roghmann F, et al. Laparoscopic radical nephrectomy vs laparoscopic or open partial nephrectomy for T1 renal cell carcinoma: comparison of complication rates in elderly patients during the initial phase of adoption. *Urology.* 2014 Jun;83(6):1285-91.
- ²⁹¹ Vasdev N, Hussein HK, Davidson A, et al. Radical renal surgery (laparoscopic and open) in octogenarians. *Surgeon.* 2011 Jun;9(3):135-41.
- ²⁹² Hu H, Ding Q, Jiang HW. Fewer complications after laparoscopic nephrectomy as compared to the open procedure with the modified Clavien

classification system--a retrospective analysis from southern China. *World J Surg Oncol*. 2014 Jul 31;12:242.

²⁹³ Chan DY, Cadeddu JA, Jarrett TW, et al. Laparoscopic radical nephrectomy: cancer control for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2095-9.

²⁹⁴ Saika T, Ono Y, Hattori R, et al. Long-term outcome of laparoscopic radical nephrectomy for pathologic T1 renal cell carcinoma. *Urology*. 2003 Dec;62(6):1018-23.

²⁹⁵ Stewart GD, Ang WJ, Laird A, et al. The operative safety and oncological outcomes of laparoscopic nephrectomy for T3 renal cell cancer. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6):884-90.

²⁹⁶ Bianchi M, Sun M, Jeldres C, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol*. 2012;23:973-80